

Einfluss von Cortical Spreading Depolarization  
auf eine verzögerte Infarktprogression bei Patienten mit malignem  
Schlaganfall

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)  
im Fach Biologie  
eingereicht an der  
Lebenswissenschaftlichen Fakultät  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dipl.- Biol.; M. Sc. Alexandra Pinczolits

Präsident der Humboldt-Universität zu Berlin  
Prof. Dr. Jan-Hendrik Olbertz

Dekan der Lebenswissenschaftlichen Fakultät  
Prof. Dr. Richard Lucius

Gutachter/innen: 1. PD. Dr. Johannes Woitzik  
2. Prof. Dr. Hermann-Georg Holzhütter  
3. Prof. Dr. York Winter  
4. Prof. Dr. Michael Brecht

Tag der mündlichen Prüfung: 14.04.2015

Die vorliegende Arbeit wurde in der Arbeitsgruppe von OA PD Dr. med. Johannes Woitzik in der Klinik für Neurochirurgie, Charité Universitätsmedizin Berlin.

Direktor: Professor Dr. med. P. Vajkoczy

*Für Sascha*

## Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b>	<b>8</b>
<b>Abstract</b>	<b>11</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>14</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>16</b>
<b>1.1 Der maligne Schlaganfall</b>	<b>16</b>
<b>1.2 Infarktprogression</b>	<b>17</b>
1.2.1 Hemikraniektomie	18
<b>1.3 Zerebraler Metabolismus und Signalweiterleitung unter physiologischen Bedingungen</b>	<b>19</b>
1.3.1 Zerebraler Metabolismus	19
1.3.2 Signalweiterleitung	20
<b>1.4 Beeinträchtigung des Periinfarktgewebes durch sekundäre Mechanismen</b>	<b>21</b>
1.4.1 Cortical Spreading Depolarizations	21
1.4.2 Metabolische Veränderungen und Freisetzung von Glutamat während einer Cortical Spreading Depolarization	23
1.4.3 Glutamat als Auslöser für eine Infarktprogression	24
<b>1.5 Blutflussveränderungen während einer Cortical Spreading Depolarizations</b>	<b>26</b>
<b>1.6 Cortical Spreading Depolarization als Mechanismus der Infarktprogression</b>	<b>30</b>
<b>1.7 Intrinsisches Optisches Signal</b>	<b>31</b>
<b>1.8 Aufnahme von Cortical Spreading Depolarization</b>	<b>32</b>
1.8.1 Elektrokortikographie	32
1.8.2 Elektroenzephalographie	33
<b>1.9 Mikrodialyse</b>	<b>34</b>
<b>1.10 Hochfrequenz-Mikrodialyse</b>	<b>35</b>
<b>1.11 Fragestellung</b>	<b>37</b>
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>38</b>
<b>2.1 Studienbeschreibung</b>	<b>38</b>
2.1.1 Studienpopulation	38

2.1.2	Studienziel und Intervention	38
2.1.3	Ein-und Ausschlusskriterien	39
2.1.4	Erforderliche Bildgebung	40
2.1.5	Verwendete Skalen	40
2.1.5.1	Glasgow Coma Scale (GCS)	40
2.1.5.2	Modifizierter National Institute of Health Stroke Scale (mNIHSS)	41
2.1.5.3	Glasgow Outcome Scale Extended (e-GOS)	42
2.1.5.4	Modified Rankin Scale (mRS)	42
<b>2.2</b>	<b>Bildgebung</b>	<b>43</b>
2.2.1	Magnet-Resonanz-Tomographie	43
2.2.2	Diffusionsgewichtete Bildgebung	45
2.2.3	Fluid-attenuated Inversion Recovery Sequenz	45
<b>2.3</b>	<b>Infarktvolumetrie</b>	<b>46</b>
2.3.1	Perfusions-MRT	47
<b>2.4</b>	<b>Operationsplanung</b>	<b>48</b>
2.4.1	Hemikraniektomie	48
2.4.2	Neuronavigation	49
2.4.3	MRT-Oberflächenkartierung	50
2.4.4	Laser Speckle Contrast Analysis (LASCA)-Imaging	51
<b>2.5</b>	<b>Elektrokortikographie</b>	<b>52</b>
<b>2.6</b>	<b>Elektroenzephalographie</b>	<b>53</b>
<b>2.7</b>	<b>Mikrodialyse</b>	<b>55</b>
<b>2.8</b>	<b>Hochfrequenz-Mikrodialyse</b>	<b>57</b>
2.8.1	Verwendete Materialien	60
<b>2.9</b>	<b>Statistik</b>	<b>61</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>62</b>
<b>3.1</b>	<b>Infarktprogression</b>	<b>62</b>
<b>3.2</b>	<b>Detektion von CSDs durch intraoperatives Einsetzen des LASCA-Imagings</b>	<b>63</b>
3.2.1	Zeitliche und räumliche Ausbreitung der CSDs anhand von CBF und IOS	64
3.2.1.1	Charakterisierung der Ausbreitung von CSDs im Perinfarktgewebe	64
3.2.1.2	Charakterisierung mit Hilfe des Intrinsischen Optischen Signals	67
3.2.2	Hämodynamische Antwort auf CSDs	68
3.2.3	Postoperative Überwachung und Infarktprogression	69
<b>3.3</b>	<b>Exzitotoxizität und metabolische Veränderungen in Bezug auf die Infarktprogression</b>	<b>70</b>
3.3.1	Demographische Daten	71
3.3.2	Infarktprogression	71

3.3.3	Metabolische Veränderungen in Bezug auf die Infarktprogression	72
3.3.3.1	Glutamat	73
3.3.3.2	Glukose	73
3.3.3.3	Laktat	74
3.3.3.4	Pyruvat	75
3.3.3.5	Laktat/Pyruvat-Quotient	76
3.4	<b>Einfluss von CSD auf Glutamat, Glukose, Laktat und Pyruvat</b>	<b>77</b>
3.4.1	Vorher/Nachher Analyse	78
3.5	<b>Metabolische Erfassung mit Hilfe der Hochfrequenz-Mikrodialyse</b>	<b>80</b>
3.6	<b>Detektion von CSD mit Hilfe der Elektroenzephalographie</b>	<b>82</b>
3.6.1	Potentialveränderungen im ECoG und EEG bei Patienten mit Subarachnoidalblutung	83
3.6.2	Detektion von Isolelektrischen Depolarizationen mit der Elektroenzephalographie	86
3.6.3	Detektion von Clusters von Spreading Depolarizationen mit der Elektroenzephalographie	88
4.	<b>Diskussion</b>	<b>90</b>
4.1	<b>Besteht eine Infarktprogression beim malignen Schlaganfall auch zu einem späten Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs?</b>	<b>90</b>
4.2	<b>Wie ist die verzögerte hämodynamische Reaktion bei Patienten mit malignem Schlaganfall bei dem Auftreten von CSDs?</b>	<b>91</b>
4.3	<b>Wie ist der räumliche und zeitliche Verlauf der hämodynamischen Antwort in Bezug auf CSDs?</b>	<b>93</b>
4.4	<b>Akkumuliert Glutamat im Periinfarktgewebe und gibt es einen Konzentrationsgradienten vom Infarkt zur Peripherie?</b>	<b>96</b>
4.5	<b>Gibt es einen Zusammenhang zwischen den gemessenen metabolischen Mikrodialysemarkern von Glukose, Laktat und Pyruvat in Bezug auf die Infarktprogression?</b>	<b>98</b>
4.6	<b>Haben CSDs einen Einfluss auf die Mikrodialysekonzentrationen von Glutamat, Glukose, Laktat und Pyruvat?</b>	<b>99</b>
4.7	<b>Metabolische Erfassung mit Hilfe der Hochfrequenz-Mikrodialyse</b>	<b>101</b>
4.8	<b>Sind durch CSDs induzierte Veränderungen in der spontanen Aktivität auch mit dem EEG erkennbar?</b>	<b>102</b>
5.	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>104</b>
6.	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>119</b>
7.	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>121</b>

<b>8.</b>	<b>Erklärung</b>	<b>122</b>
<b>9.</b>	<b>Publikationsliste</b>	<b>123</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>124</b>

### Zusammenfassung

Der Schlaganfall steht hinter den Herz- und Tumor-Erkrankungen an dritter Stelle aller Todesursachen. Der wichtigste Faktor für die Vermeidung dauerhafter Invalidität und die Wiederherstellung maximaler Lebensqualität ist die Verhinderung von sekundären Komplikationen. Dabei stellt die Infarktprogression eine der schwerwiegendsten Komplikationen dar.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte bei insgesamt 45 Patienten mit einem malignen Schlaganfall mittels serieller MRT-Aufnahmen bestimmt werden, ob eine Infarktprogression vorlag. Das mittlere Alter der Patienten lag bei  $56 \pm 11$  Jahre. Das initiale postoperative Infarktvolumen betrug  $352 \pm 124 \text{ cm}^3$  und die Schwellung lag bei  $19 \pm 9 \text{ cm}^3$ . 22 (49%) Patienten hatten eine Infarktprogression, wobei die mittlere Infarktprogression bei  $32,6 \pm 37,3 \text{ cm}^3$  lag.

Ein Schwerpunkt der Arbeit war es, die hämodynamische Antwort und die zeitliche und räumliche Ausbreitung von Spreading Depolarizationen (CSD) im Periinfarktgewebe von Patienten mit malignem Schlaganfall zu untersuchen. Dazu wurde intraoperativ bei 20 Patienten mittels Laser Speckle Contrast Analysis (LASCA)-Imaging der regionale zerebrale Blutfluss bestimmt. Postoperativ wurde mit der Elektrokortikographie (ECoG), unter Verwendung einer subduralen Streifenelektrode, das Auftreten von CSDs aufgezeichnet. Die durchschnittliche Anzahl CSDs pro Patient lag bei  $56 \pm 82$ .

Während den 20-minütigen intraoperativen Aufzeichnungszeiten wurden bei sieben von 20 Patienten 19 Blutflussveränderungen als Reaktion auf eine CSD aufgezeichnet. 13 Blutflussantworten gingen mit einer Erhöhung, 2 durch eine biphasische Antwort und 4 durch eine Abnahme des Blutflusses einher. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit lag bei  $1,7 - 9,2 \text{ mm/min}$  und der Ausbreitungsbereich bei  $0,1 - 4,8 \text{ cm}^2$ .

Zur Wiederherstellung der Ionenhomöostase ist eine CSD normalerweise an eine Hyperämie gekoppelt. In geschädigtem Gewebe hingegen, wie bei Patienten mit einem malignen Schlaganfall, kann eine CSD mit einer Hypoperfusion (inverse Kopplung) vergesellschaftet sein. In diesem Zusammenhang konnten fünf verschiedene hämodynamische Antworten beobachtet werden: eine temporäre Hyperperfusion mit einem Rückgang zum Ausgangswert (Typ I), eine Hyperperfusion mit anschließendem positiven Plateau (Typ II), eine Hyperperfusion mit anschließender Hypovolämie (Typ III), eine vorübergehende Hypoperfusion mit Erholung zum Ausgangswert (Typ IV) und eine dauerhafte Hypoperfusion (Typ V).



In dieser Studie konnte zum ersten Mal die zeitliche und räumliche Ausbreitung von CSDs und deren hämodynamische Kopplung am humanen Kortex gezeigt werden. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass CSDs mit protektiven als auch mit schädigenden hämodynamischen Kopplungen vergesellschaftet sind.

In einer zweiten Substudie wurden bei Patienten mit malignem Schlaganfall mit Hilfe der zerebralen Mikrodialyse die Konzentrationen von Glutamat, Glukose, Laktat und Pyruvat im Perinfarktgewebe bestimmt. Damit sollte im Besonderen geklärt werden, ob es Unterschiede in den Konzentrationen bei Patienten mit Infarktprogression zu Patienten ohne Infarktprogression gibt. Dafür wurde den Patienten je ein Mikrodialysekatheter im infarktnahen Bereich von 5 mm und im infarktfernten Bereich von 15 mm von der Infarktgrenze implantiert. Die präzise Darstellung der Infarktgrenze erfolgte mit Hilfe der Neuronavigation und mit der Darstellung des regionalen Blutflusses mittels LASCA-Imaging. Die Berechnung der Infarktprogression erfolgte anhand postoperativer serieller MRT-Aufnahmen. Neun von 18 Patienten (50%) erlitten eine verzögerte Infarktprogression (Median lag bei 43 cm<sup>3</sup>; Bereich von 19 - 93 cm<sup>3</sup>). Bei diesen Patienten waren die Glukose- und Pyruvatkonzentrationen signifikant erniedrigt gegenüber den Patienten ohne Infarktprogression. Glutamatkonzentrationen und der Laktat/Pyruvat-Quotient waren bei den Patienten mit Infarktprogression in den ersten Stunden nach der Operation (12 - 36 Stunden) im infarktfernten Bereich von 15 mm signifikant erhöht. Bei allen Patienten war die Laktatkonzentration dauerhaft erhöht. Zusammenfassend war ein bemerkenswerter Anteil von verzögerter Infarktprogression nach Dekompression bei Patienten mit malignem Schlaganfall assoziiert mit veränderten biochemischen Markern innerhalb der Perinfarktregion.

Des Weiteren wurde untersucht, inwiefern CSDs mit einer veränderten Konzentration von Glutamat, Glukose, Laktat und Pyruvat einhergeht. Hierzu wurde eine Korrelation zwischen CSDs und den Mikrodialysekonzentrationen von Glutamat, Glukose, Laktat und Pyruvat erstellt. Bei 18 Patienten wurden über insgesamt 2357 Stunden 749 CSDs und 174 Isoelektrische Spreading Depolarizations (ISD) mit Hilfe der ECoG detektiert.

Im infarktfernten Bereich waren die Glutamatkonzentrationen bei dem Auftreten von SDs im Vergleich zu den Stunden davor und danach erhöht. Niedrigere Glukosekonzentrationen wurden bei dem Auftreten von SDs gemessen. Gleichzeitig war dazu eine Steigerung in den Laktatkonzentrationen zu beobachten. Die Pyruvatkonzentrationen zeigten einen Trend zu niedrigeren Werten als Reaktion auf SDs.

Das Detektieren von CSDs könnte auch bei anderen Patienten von Bedeutung sein, welche keinen neurochirurgischen Eingriff benötigen und bei denen daher die Platzierung einer

subduralen Streifenelektrode nicht möglich ist. Gegenstand der Untersuchung war deshalb, ob mit Hilfe der Enzephalographie (EEG) Veränderungen im ultralangsamem DC-Potential, langsame Veränderungen und Depressionsphasen der spontanen Aktivität zu detektieren sind. Bei fünf Patienten mit einer aneurysmalen Subarachnoidalblutung (SAB) und bei vier mit einer dekompressiven Hemikraniektomie nach einem malignen Schlaganfall wurden hierzu gleichzeitig CSDs mittels EEG und ECoG detektiert. Aufgrund der geringen Anzahl von gleichzeitig detektierten CSDs bei den Schlaganfallpatienten wurden für die Analyse die Aufnahmen der Patienten mit einer SAB verwendet. Bei den Patienten mit einer SAB konnte mit der ECoG bei insgesamt 694 Stunden Aufzeichnungszeit 275 durch eine CSD induzierte, langsame Potentialveränderungen identifiziert werden. Mit dem EEG wurden simultan 193 (70,2%) langsame Potentialveränderungen detektiert. Trotz des gleichzeitigen Auftretens der Potentialveränderungen im ECoG und EEG, konnte beim EEG zwischen den einzelnen Elektroden keine Ausbreitungsrichtung festgestellt werden. Die anhaltende Depression der spontanen Aktivität beim Auftreten von ISDs konnte sowohl im ECoG als auch EEG detektiert werden. Ein Vergleich der Depressionsphasen zeigte, dass bei aufeinanderfolgenden CSDs der Depressionszeitraum im EEG signifikant länger war. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine hohe Frequenz von aufeinanderfolgenden CSDs mit einer spontanen Depression der Aktivität zu einer Fusion der Depressionsperioden im EEG führt, welche getrennt im ECoG zwischen den aufeinanderfolgenden CSDs zu erkennen sind.

Die Dauer der kürzesten und der längsten ECoG Depressionsperiode wurden mit den Depressionsperioden des EEGs korreliert. Beide Depressionsperioden korrelieren signifikant mit denen des EEGs. Eine signifikante Korrelation konnte auch in der Stärke der verminderten spontanen Aktivität während der kürzesten und längsten Depressionsperiode festgestellt werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass CSDs und die Depression der spontanen Aktivität im EEG mit denen im ECoG korrelieren und somit für eine nicht-invasive Erfassung von CSD angewendet werden kann.

Abstract

Stroke is the third leading cause of death. The most important factor in preventing permanent disability and recovering quality of life is the prevention of secondary complications. Infarct progression is one of the most serious complications after stroke.

In the present study we determined by volumetric analysis from serial magnetic resonance imaging in 45 patients with malignant hemispheric stroke whether an infarct progression was present or not. The mean age of the patients was  $56 \pm 11$  years. The initial postoperative infarct volume was  $352 \pm 124 \text{ cm}^3$  and the swelling was at  $19 \pm 9 \text{ cm}^3$ . 22 (49%) patients had an infarct progression with the mean of  $32,6 \pm 37,3 \text{ cm}^3$ .

The next aim was to investigate the hemodynamic response pattern and spatiotemporal propagation of cortical spreading depolarization (CSD) in the peri-infarct region of malignant hemispheric stroke. Intraoperatively, we used the laser speckle imaging to measure cerebral blood flow. Postoperatively, the occurrence of CSDs was monitored using a subdural recording strip for electrocorticography. A mean number of  $56 \pm 82$  CSDs per patient was recorded.

In 7 of 20 patients, 19 blood flow changes typically of CSDs occurred during a 20-minute period. Thirteen events were characterized by increase, 2 by biphasic response, and 4 by decrease of blood flow. Propagation velocity ranged from 1,7 to 9,2 mm/min and propagation area from 0,1 to 4,8  $\text{cm}^2$ .

To restore the ionic homeostasis, CSD is usually coupled to a hyperemia. However, in damaged tissue such as in patients with malignant hemispheric stroke CSD is associated with hypoperfusion (inverse coupling). In this context, five different hemodynamic responses were observed: a temporary hyperperfusion with a decline to baseline (type I), a hyperperfusion with subsequent positive plateau (type II), a hyperperfusion followed by hypovolemia (type III), a transient hypoperfusion with subsequent normalization to baseline (type IV) and a permanent hypoperfusion (type V).

For the first time, intraoperatively the spatiotemporal propagation of CSDs and their hemodynamic coupling in the human cerebral cortex was visualized. The data suggest, in patients with malignant hemispheric stroke, CSDs are associated with both unfavorable and protective hemodynamic responses.

In a second study, the levels of glutamate, glucose, lactate and pyruvate in the peri-infarct region using cerebral microdialysis in patients with malignant stroke were investigated. In particular, it was necessary to clarify whether there are differences in the metabolic changes

are associated with delayed infarct progression. In 18 patients with malignant hemispheric stroke, two microdialysis probes were implanted within the peri-infarct tissue at a distance of 5 and 15 mm to the infarct border. Precise probe placement was achieved by intraoperative laser speckle imaging and image-guided navigation. Delayed infarct progression was determined by volumetric analysis from serial magnetic resonance imaging on the day of post-surgery and after the monitoring period. Initial stroke volume ranged from 146 to 680 cm<sup>3</sup> with a median of 354 cm<sup>3</sup>. 9 out of 18 patients (50%) sustain delayed infarct progression (median 43 cm<sup>3</sup>; range 19 to 93 cm<sup>3</sup>). In these patients, glucose and pyruvate were significantly lower compared to patients without infarct progression. Glutamate and the lactate-pyruvate ratio were significantly elevated in patients with infarct progression early after surgery (12 to 36 hours) at the 15 mm microdialysis probe location. In all patients, lactate was increased but without difference between groups. In summary, we observed a notable proportion of delayed infarct progression after decompressive surgery in patients with malignant hemispheric stroke associated with a disarrangement of biochemical markers within the peri-infarct region.

Furthermore I investigated how CSDs are associated with metabolic changes. For this, a correlation between CSD and the concentrations of glutamate, glucose, lactate and pyruvate was prepared. During the occurrence of SDs an increase in the glutamate concentration compared to the hours before and after the SDs was observed, at the distance of 15 mm to the infarct border. Upon the occurrence of SDs lower glucose concentrations were measured. At the same time, an increase in lactate concentrations was ascertained. Pyruvate showed a trend to lower values in response to SDs.

The detection of CSDs could also be important in other patients, which do not require a neurosurgical intervention and thus cannot be investigated by a subdural strip electrode

Therefore, we have studied whether CSDs can also be detected with the electroencephalography (EEG). In five patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage (SAH) and four patients with decompressive hemicraniectomy after malignant hemispheric stroke, we performed simultaneously electroencephalography at the scalp and electrocorticography at the cortical surface. Due to the small numbers of simultaneously detected CSDs in the stroke patients we used for the analysis the data from the patients with SAH. After SAH, 275 slow potential changes, identifying spreading depolarizations, were recorded electrocorticographically over 694 hours.

Visual inspection of EEG identified 193 (70,2%) slow potential changes. In contrast to ECoG, electroencephalographically no spread of slow potential changes was seen, probably due to

superposition of electroencephalographic signals from widespread cortical generators. Isolated spreading depolarizations with depression of both spontaneous ECoG and EEG activity displayed significantly longer intervals between successive spreading depolarizations compared to isolated depolarizations with only depression of ECoG activity. The persistent depression of spontaneous activity between the isoelectric spreading depolarizations in the ECoG was well reflected by the persistent depression of spontaneous activity in the EEG. Of note, the intervals between successive CSDs were significantly longer for CSDs during which EEG displayed a depression period. These findings suggest that highly frequent CSDs with depression of spontaneous activity in the ECoG led to fusion of depression periods in the EEG between subsequent spreading depolarizations. Additionally, there is a strong correlation between the durations and the magnitudes of the shortest or longest ECoG depression period of spontaneous activity with the duration of the EEG depression period.

In conclusion, spreading depolarizations and depressions of spontaneous activity display correlates in the EEG with the ECoG that may serve for their non-invasive detection.

Abkürzungsverzeichnis

AC	<i>Alternating Current</i>
ACA	Arteria Cerebri Anterior
ACoA	Arteria communicans anterior
ADP	Adenosindiphosphat
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
ATP	Adenosintriphosphat
BA	Arteria Basilaris
Ca	Circa
Ca <sup>2+</sup>	Kalziumion
CBF	<i>Cerebral Blood Flow</i>
Cl <sup>-</sup>	Chloridion
CPP	<i>Cerebral Perfusion Pressure</i>
CSD	<i>Cortical Spreading Depolarization</i>
CT	Computer Tomographie
CVR	<i>Cerebral Vascular Resistance</i>
DC	<i>Direct Current</i>
DWI	<i>Diffusion Weighted Imaging</i>
ECoG	Elektrokortikographie
EEG	Elektroenzephalogramm
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
e-GOS	<i>extended-Glasgow Outcome Scale</i>
FLAIR	<i>Fluid-attenuated Inversion Recovery</i>
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>
GND	<i>Ground</i>
20-HETE	20-Hydroxyeicosatetraensäure
H <sub>2</sub> O	Wassermolekül
HRP	<i>Horseradish Peroxidase</i>
ICP	<i>Intracranial Pressure</i>
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
ISD	<i>Isoelectric Spreading Depolarization</i>
IOS	Intrinsisches Optisches Signal
K <sup>+</sup>	Kaliumion

LASCA	<i>Laser Speckle Contrast Analysis</i>
Lr	Lichtreagibel
MAP	Mittlere arterielle Druck ( <i>Mean Arterial Pressure</i> )
MCA	Arteria Cerebri Media ( <i>Middle Cerebral Artery</i> )
MD	Mikrodialyse
MP-RAGE	<i>Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo</i>
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
mV	Millivolt
mw	Mittelweit
Na <sup>+</sup>	Natriumion
NADH	reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
n.d.	Nicht dokumentiert
NDC	<i>Neuronal death-signaling complex</i>
NO	Stickstoffmonoxid
NSC	<i>Neuronal survival-signaling complex</i>
mNIHSS	<i>modified National Institute of Health Stroke Scale</i>
PCoA	Arteria communicans posterior
PGE2	Prostaglandin-E2
p <sub>ti</sub> O <sub>2</sub>	<i>Partial pressure of brain tissue oxygen</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
REF	Referenz
ROI	<i>Region of Interest</i>
WFNS	World Federation of Neurological Surgeons Scala
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

### 1. Einleitung

#### 1.1 Der maligne Schlaganfall

Jedes Jahr erleiden fast 200.000 Menschen in Deutschland einen Schlaganfall. Der Schlaganfall steht damit hinter den Herz- und Tumor-Erkrankungen an dritter Stelle aller Todesursachen [1]. Aufgrund des erhöhten Risikos nach dem Erstereignis erleiden rund 65.000 Menschen in den folgenden Monaten und Jahren einen erneuten Schlaganfall.

Die häufigste Ursache für einen Schlaganfall ist eine plötzliche Okklusion in den gehirnversorgenden Arterien auf Grund eines Thrombus oder einer Embolie. In Folge dessen kommt es zu unterschiedlich ausgeprägten zerebralen Blutfluss (CBF)-Reduktionen in verschiedenen Hirnarealen und damit verbunden zu einer sofortigen Verminderung von Sauerstoff und Glukose in dem betroffenen Gehirngewebe. Astrup et al. zeigte bereits im Jahr 1981, dass das sofortige Versagen der Grundfunktionen, wie die synaptische Übertragung und der Energiestoffwechsel, im ischämischen Areal von einer bestimmten Blutflussschwelle abhängig ist [2]. Bei einer Reduktion des CBF auf 40% (20ml/100g/min) der normalen Ruhedurchblutung kommt es zu funktionellen Ausfällen und zu einer nachhaltigen Störung der Ionenhomöostase. Ein weiterer Abfall des CBF auf unter 20% ( $< 10\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ ) der normalen Ruhedurchblutung führt zu strukturellen Schäden. Die Region um den Infarktkern mit einem reduzierten Blutfluss von 20 - 40% des normalen CBF wird als Penumbra definiert [3]. Diese Region ist funktionell beeinträchtigt und es besteht die Gefahr der Infarzierung. Bei einem dauerhaft reduzierten Blutfluss ist eine strukturelle Schädigung auch in der Penumbra und damit eine Infarktprogression nicht mehr auszuschließen. Diese Ausbreitung von Gewebeschäden ist durch eine komplexe Kaskade von elektrophysiologischen, molekularen und metabolischen Störungen charakterisiert. Durch protektive Prozesse in diesem Bereich ist es unter Umständen möglich die Ausdehnung des Infarktes zu verringern.

Eine Ischämie ist oft mit neurologischen Defiziten assoziiert, deren Ausprägung immer von dem betroffenen Bereich abhängt. Je nach betroffenem Areal kann es zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägte Hemiparese, eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungen oder zu einer Aphasie führen. Neben individuellen Belastungen kann es aufgrund des Schlaganfalls zu einer dauerhaften Invalidität kommen.

Bei bis zu 10% der Patienten mit einem Infarkt kommt es zur Ausbildung eines Ödems [4]. In der Regel manifestiert sich so ein lebensbedrohliches Hirnödem zwischen dem zweiten und fünften Tag nach Entstehung des Schlaganfalls [5, 6]. Die Prognose ist für diese Patienten



trotz maximaler Intensivbehandlung schlecht. In einer größeren intensivbasierten, prospektiven Studie zeigte sich eine Letalität von 70 - 80% [6, 7]. Daher wurde der Begriff, “Maligner *Middle Cerebral Artery* (MCA) Infarkt“ eingeführt.

### 1.2 Infarktprogression

Der wichtigste Faktor für die Vermeidung dauerhafter Invalidität und die Wiederherstellung maximaler Lebensqualität ist die Verhinderung von sekundären Komplikationen. Die Infarktprogression ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen, die während des Klinikaufenthaltes entstehen kann. Es konnte gezeigt werden, dass eine Infarktprogression vornehmlich in den ersten 48 Stunden nach Entstehung des Schlaganfalls auftritt [8, 9]. In histologischen und bildgebenden Untersuchungen, sowohl in experimentellen als auch in klinischen Studien ist bestätigt worden, dass die Infarktgröße der fokalen ischämischen Läsion mit der Zeit tendenziell zunimmt [10-12]. Um einer Infarktprogression therapeutisch entgegenzuwirken, müssen deren grundlegende Mechanismen erforscht werden.

Verschiedene ischämische Tiermodelle deuten darauf hin, dass neben der CBF-Reduktion eine Vielzahl biochemischer und molekularer Prozesse eine wichtige Funktion bei der Ausbreitung des Infarktes einnehmen. Dazu gehören vornehmlich die Freisetzung von exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern, die Aktivierung von Rezeptoren und Ionen-Kanälen, der Einstrom von Kalzium, die Bildung von freien Radikalen, die Generierung von Stickstoffmonoxid (NO), die Dysfunktion im Endoplasmatischen Retikulum und mitochondriale Störungen, eine Laktatazidose und die Apoptose [13-15]. Das Auftreten dieser sekundären Mechanismen ist hierbei teilweise eng an den CBF gekoppelt. Allerdings können diese Mechanismen auch unabhängig vom CBF das Periinfarktgewebe schädigen. Zu späteren Zeitpunkten (8 - 24 Stunden nach Auftreten des Infarkts), bei denen die typische Hämodynamik in der Penumbra kaum noch vorhanden ist, kommen die oben genannten Prozesse als Auslöser für die Infarktprogression in Frage [16-19].

In Vorarbeiten konnte unsere Arbeitsgruppe experimentell zeigen, dass schon relativ früh nach der Entstehung einer Ischämie der Infarkt das Volumen mit reduziertem CBF überschreiten kann [20]. Zur Progression der Läsion über den Bereich mit CBF-Reduktion hinaus können folgende Mechanismen beitragen: (I) eine Akkumulation von toxischen Mediatoren im Infarktbereich und folgende Diffusion in die Peripherie sowie (II) Cortical

Spreading Depolarization (CSD), welche das Gewebe im Randbereich schädigt. In der zuvor erwähnten Studie wurde signifikant erhöhtes Glutamat im Periinfarktgebiet nachgewiesen, das möglicherweise per Akkumulation und Diffusion aus dem Infarktkern das angrenzende Gewebe schädigt.

Inwiefern es bei Patienten mit einem malignen Schlaganfall auch zu einem späteren Zeitpunkt zu einer Läsionsprogression kommt, wurde bislang nicht systematisch untersucht. Um eine verzögerte Infarktprogression zu bestimmen, die durch sekundäre Einflüsse zustande gekommen sein kann, ist die volumetrische Analyse ein sehr zuverlässiges Verfahren.

### 1.2.1 Hemikraniektomie

Die Bildung eines Ödems führt zu einer frühen Verschlechterung, einem weiteren schlechteren Verlauf und einer erhöhten Mortalitätsrate [6]. Bei einem Ödem sind zwei Arten zu unterscheiden. Das zytotoxische Ödem kommt durch eine Zellschwellung zustande. Das vasogene Ödem tritt nach ca. drei bis sechs Stunden auf und ist durch eine Störung der Blut-Hirn-Schranke bedingt. Dies führt zu einer gesteigerten Permeabilität und Serumproteine können in das Gehirn austreten. Diese Störung leitet das vasogene Ödem ein und verstärkt den Wassergehalt im Gewebe. Das vasogene Ödem erreicht den Höhepunkt nach 1 - 2 Tagen nach dem Einsetzen der Ischämie. Ein solches Ödem verursacht eine Kompression des ventrikulären Systems mit einer Gewebeverschiebung meist zur der kontralateralen Seite und einen erhöhten intrakraniellen Hirndruck (ICP). Solche Veränderungen führen zu einer transtentoriellen Herniation, die weitere Gehirnschäden induziert und zum Tod führt [6]. Das therapeutische Ziel bei der Behandlung des malignen Schlaganfalls ist, diesen Kreis zu unterbrechen. Die konservative Therapie unterscheidet sich nicht grundlegend von der eines Schlaganfallpatienten und zielt darauf ab, die zerebrale Perfusion und damit den Energiehaushalt zu optimieren, um weitere Schäden zu verhindern. Mit Hilfe der Sauerstoff- und Blutdruckmessung, der Überwachung der Körpertemperatur und der richtigen Kopfposition wird dies erreicht. Bei der Behandlung des malignen Schlaganfalls können zusätzlich eine tiefe Sedierung, Barbiturate, Hypothermie, Steroide und eine kontrollierte Hyperventilation angewandt werden [21, 22]. In den 70iger Jahren wurde erstmals beschrieben, dass durch eine frühe dekompressive Kraniektomie zusätzlicher Raum für das geschwollene Gewebe geschaffen wird und so eine Herniation sowie die Mortalitätsrate verringert werden kann [23, 24]. Dieser Vorteil der dekompressiven Kraniektomie konnte in

weiteren Studien bestätigt werden [25-27]. Bei der Hemikraniektomie hat sich ein Durchmesser von 12 cm als effektiv herausgestellt [28]. Oppenheim et al. zeigte, dass ein mit Hilfe der DWI-Aufnahmen des MRTs berechnetes initiales Infarktvolumen von 145 cm<sup>3</sup>, eine fast 100% Vorhersage über die Entwicklung zu einem malignem Schlaganfall zulässt [29].

2004 führte Gupta et al. eine Analyse mit 139 Patienten durch, von denen 80% 50 Jahre oder älter waren. Es zeigte sich, dass die Mortalitätsrate nach dekompressiver Kraniektomie bei 24% lag und 42% der Patienten ein gutes neurologisches Behandlungsergebnis aufwiesen [30].

DESTINY (Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery) ist eine prospektive, randomisierte, kontrollierte und multizentrische Studie mit der primären Fragestellung nach dem Behandlungserfolg nach Hemikraniektomie versus konservative Therapie. Der Behandlungserfolg wurde anhand des Modified Rankin Scale (mRS) betrachtet [31]. Eine signifikante Reduktion der Mortalität konnte bereits nach 32 randomisierten Patienten gezeigt werden. 15 von 17 (88%) der Patienten mit einer Hemikraniektomie versus 7 von 15 (47%) der Patienten, die mit der konservativen Therapie behandelt wurden, überlebten. Nach 6 und 12 Monaten zeigten 47% der Patienten, welche hemikraniektomiert worden waren einen mRS im Bereich von 0 - 3. Nur 27% der Patienten, die mit konservativer Therapie behandelt worden sind, erzielten einen vergleichbaren guten Behandlungserfolg.

### 1.3 Zerebraler Metabolismus und Signalweiterleitung unter physiologischen Bedingungen

#### 1.3.1 Zerebraler Metabolismus

Im Gegensatz zu anderen Organen, nutzt das Gehirn fast ausschließlich Glukose als alleiniges Substrat für den Energiestoffwechsel und ist abhängig von der oxidativen Phosphorylierung. Da das Gehirn nicht in der Lage ist, Energie zu speichern, ist für die Aufrechterhaltung der Funktionen eine konstante Versorgung mit sauerstoffreichem Blut und eine adäquate Glukosekonzentration erforderlich. Ein erwachsenes Gehirn benötigt etwa 20% des gesamten Sauerstoffangebots. Aus diesem Grund sind der zerebrale Metabolismus und die zerebrale Blutflussversorgung sowie das Sauerstoffangebot gekoppelt.

Nervenzellen haben einen besonders hohen Sauerstoff- und Glukosebedarf. Gewebe, dem kein Sauerstoff und Glukose zugeführt wird, gerät schnell in einen Energieverlust. Diese

Energie wird in Form des Adenosintriphosphat (ATP) bereitgestellt, dass während der Glykolyse gebildet wird. Dabei wird jedes Glukose-Molekül in zwei Pyruvat-Moleküle abgebaut. Im Verlauf dieser Pyruvatbildung werden zwei ATP-Moleküle produziert. In Gegenwart von Sauerstoff wird dann das produzierte Pyruvat in den Mitochondrien von dem Pyruvat-Decarboxylase-Komplex im Zitratzyklus decarboxyliert. Dabei entsteht pro Pyruvat ein Molekül NADH (reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid), welches wie ATP ein Energieträger ist, und Acetyl-Coenzym A (Acetyl CoA). Für die Bildung von Pyruvat aus Glukose ist  $\text{NAD}^+$  erforderlich. Dieses wird im Malat-Aspartat-Shuttle aus NADH gebildet. Der Zyklus ist zusätzlich notwendig, um das zytosolisch erzeugte NADH der Atmungskette zuzuführen. Bei der vollständigen Oxidation eines Moleküls Glukose zu  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{CO}_2$  werden 32 Moleküle ATP produziert.

Unter hypoxischen oder anoxischen Bedingungen wird  $\text{NAD}^+$  durch die Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Reaktion produziert, welche Pyruvat in Laktat umwandelt. Da eine intrazelluläre Akkumulation von Laktat zu einer Umkehrreaktion der LDH-Reaktion führen würde, wird Laktat über den Monocarboxylat-Transporter aus der Zelle befördert. Unter anaeroben Bedingungen ist die ATP Ausbeute der Glykolyse auf 2 ATP begrenzt [32].

### 1.3.2 Signalweiterleitung

Die Natrium-Kalium-Pumpe ( $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ ) ist eine durch ATP angetriebene Pumpe, welche für die Aufrechterhaltung des Ionengradienten sorgt. Diese Pumpe koppelt den Export von 3  $\text{Na}^+$  an einen Import von 2  $\text{K}^+$  und hydrolysiert dabei ein Molekül ATP zu ADP. Diese Reaktion ist für einen Verbrauch von bis zu 70% (bei Erregung) des bereitgestellten ATPs verantwortlich. Auf diese Weise wird im Zytosol die  $\text{Na}^+$ -Konzentration 10 - 30 mal niedriger und die  $\text{K}^+$ -Konzentration 10 - 30 mal höher gehalten als im extrazellulären Raum. Unabhängig vom Aktivitätszustand der Nervenzelle wird dadurch das Ionenkonzentrationsgefälle aufrechterhalten. Durch die Aufrechterhaltung eines Membranpotentials von etwa -65 Millivolt (mV) wird verhindert, dass das negativ geladene Chlorid ( $\text{Cl}^-$ ) in die Zelle eindringt. Kann die  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  z.B. aufgrund eines zu geringen ATP-Vorrats nicht richtig funktionieren, treten  $\text{Na}^+$  und  $\text{Cl}^-$  über offene Ionenkanäle in die Zelle ein. Dies führt zu einem Zusammenbrechen des osmotischen Gleichgewichtes und so zu einer massiven Wasseransammlung, was die Zelle schließlich zum Platzen bringt.

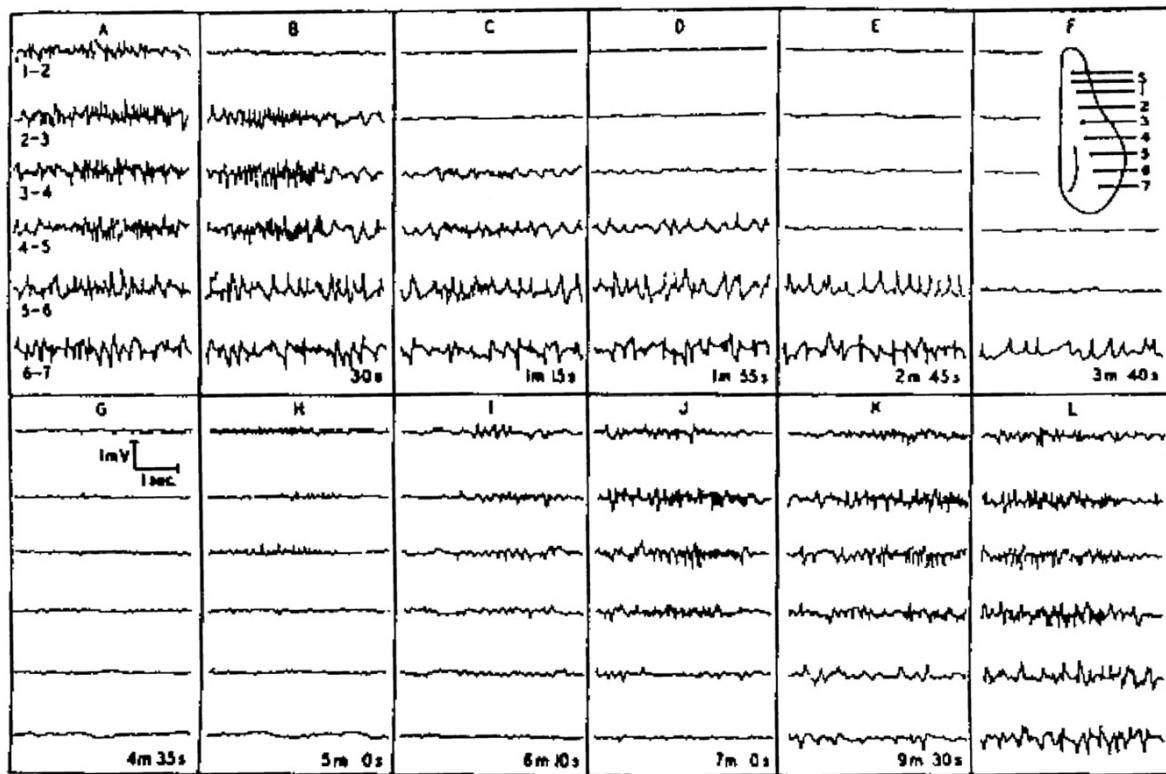
Verändert sich das Membranpotential durch einen Erregungsstrom zu einem weniger negativen Wert, d.h. wird die Nervenzelle depolarisiert, wird ein Aktionspotential ausgelöst. Ist die Depolarisation so groß, dass sie über den Schwellenwert von -45 mV hinausgeht, führt dies zur Öffnung der spannungsregulierten  $\text{Na}^+$ -Ionenkanäle. Daraufhin gelangt  $\text{Na}^+$  in die Zelle, welches die Depolarisation verstärkt und weitere spannungsregulierte  $\text{Na}^+$ -Ionenkanäle sich öffnen und eine Depolarisation von +40 mV erreicht wird. An diesem Punkt geht die Antriebskraft für  $\text{Na}^+$ , in die Zelle einzudringen, gegen Null und die Wirkung des Konzentrationsgradienten hebt sich auf. Allerdings verfügen die  $\text{Na}^+$ -Kanäle über einen automatischen Inaktivierungsmechanismus, der dafür sorgt, dass die Kanäle innerhalb von Millisekunden eine inaktive Konformation einnehmen. Diese hält solange an, bis das Membranpotential seinen Ausgangswert wieder erreicht hat. Die spannungsregulierten  $\text{K}^+$ -Ionenkanäle öffnen sich als Reaktion auf die Membrandepolarisierung und bleiben so lange geöffnet, wie die Depolarisation anhält. Eine Depolarisation induziert auch das Öffnen von spannungsabhängigen  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen. Da die Konzentration im Zellinneren sehr niedrig ist, fließt Kalzium in die Zelle ein, wodurch es zur Freisetzung der Neurotransmitter aus den synaptischen Vesikeln kommt. Je nachdem, ob ein erregender oder ein hemmender Neurotransmitter ausgeschüttet wurde, entsteht entweder ein exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP), was zu einer Depolarisation der Zelle führt, oder ein inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP), was eine Hyperpolarisation auslöst.

### 1.4 Beeinträchtigung des Periinfarktgewebes durch sekundäre Mechanismen

#### 1.4.1 Cortical Spreading Depolarizations

Der brasilianische Physiologe und Epilepsieforscher, Aristides Leão, untersuchte 1944 am Kaninchen die spezifische Ausbreitung von provozierten epileptischen Entladungen am Kortex [33]. Dafür öffnete er unter Narkose den Schädel des Kaninchens und implantierte eine Reihe von Elektroden an der kortikalen Oberfläche. Von diesen Elektroden dienten ein Paar der Stimulation und die anderen zur bipolaren Erfassung des Elektrokortikogramms (ECoG) (Abb. 1). Anstatt epileptischer Entladungen, war eine Abflachung der spontanen Aktivität im ECoG zu beobachten. Der Bereich, der am nächsten am Bereich der Stimulation lag, zeigte zuerst eine Auslöschung der elektrischen Aktivität. Diese Auslöschung breitete

sich dann der Reihe nach von einem Elektrodenpaar zum nächsten aus. Die Rückkehr der elektrischen Aktivität trat in derselben Reihenfolge auf, in der sie erloschen war.



**Abb. 1** Leão's originale Illustration von Spreading depression

Die Kanäle zeigen das Elektrokortikogramm von der Oberfläche des Gehirns eines Kaninchens. An der Unterseite jeder Spalte ist die Zeit seit Beginn der Stimulation angegeben. In der Spalte (F) ist die Position der Elektroden zusehen: s, Stimulation, 1-7, gepaarte Aufzeichnungselektroden, wie in Spalte A angegeben [33].

Dieses Phänomen bezeichnete Aristides Leão als Spreading Depression. Diese transiente Reduktion der spontanen elektrischen Aktivität breitet sich über den Kortex mit einer Geschwindigkeit von 2 - 6 mm/min vom Ort des Auftretens in alle Richtungen aus und betrifft überwiegend Neuronen, aber auch Astrozyten [33]. Zusätzlich ist eine negative Gleichgewichtspotentialverschiebung (DC-Potential) zu beobachten [34].

Zusammenfassend ist für eine CSD das abrupte Einsetzen, eine komplette und anhaltende Depolarisation, einen verringerten Membranwiderstand [35], ein Verlust der elektrischen Aktivität der Neurone, eine transiente intensive Hyperämie [33], das Zusammenbrechen des Ionengradienten sowie das Anschwellen der Nervenzellen [36] charakteristisch. In dieser Zeit ist es Neuronen nicht möglich ein Aktionspotential zu generieren, da die Depolarisation dauerhaft über dem Schwellenwert liegt, unterhalb dessen die  $\text{Na}^+$ -Kanäle wieder in einen aktivierbaren Zustand zurückkehren [37].

Im gesunden Gewebe verursachen CSDs keinen Gewebeschaden. Treten CSDs allerdings während eines Schlaganfalls oder bei anderen Kopfverletzungen auf, sind sie in der Lage neuronale Schäden zu induzieren. Ein weiteres Merkmal von CSD ist die Zunahme von extrazellulärem Kalium und eine drastische Reduzierung der extrazellulären Kalziumionen [38]. Grafstein stellte im Jahr 1956 die Kalium-Hypothese auf, welche eine Erklärung für die Ausbreitung von CSDs bieten könnte. Diese Hypothese ist bis heute nicht widerlegt [39]. Bei einer CSD wird danach Kalium von den Neuronen in den Extrazellulärraum freigesetzt und akkumuliert dort. Dieses überschüssige Kalium depolarisiert die Zellen, die es freigesetzt haben, und führt so zu einem Teufelskreis, der zur Inaktivierung der neuronalen Erregbarkeit führt. Zeitgleich diffundiert das freigesetzte Kalium zu benachbarten Zellen, die ebenfalls depolarisieren. Der Zyklus setzt sich fort, wodurch die langsam ausbreitende Welle der CSD entsteht. Die erhöhte Kaliumkonzentration kann für einen vermehrten neuronalen Schaden verantwortlich gemacht werden [40]. Eine weitere bedeutende Hypothese, mit der die Ausbreitung von CSDs erklärt wird, hat van Harreveld aufgestellt [41]. Er behauptete als erster, dass Glutamat an der Ausbreitung der CSDs beteiligt ist. Allerdings kam van Harreveld später zu dem Ergebnis, dass sowohl Kalium als auch Glutamat bei der Ausbreitung der CSDs eine wichtige Rolle spielen [42].

### 1.4.2 Metabolische Veränderungen und Freisetzung von Glutamat während einer Cortical Spreading Depolarization

Der Auslösungsmechanismus von CSDs ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht vollständig geklärt. CSDs sind in der Lage, den Stoffwechsel in ein Ungleichgewicht zu bringen, und entstehen unter Hypoxie, Hypoglykämie und in der ischämischen Penumbra.

Unter der Betrachtung der Grafstein-Hypothese induziert ein Anstieg der extrazellulären Kaliumkonzentration eine Depolarisation der Membran. Diese Depolarisation führt zur Öffnung spannungsabhängiger  $\text{Na}^+$ -Ionenkanäle, welche die Depolarisation verstärkt und zur Aktivierung spannungsabhängiger Kaliumkanäle führt. Es kommt zu einer Repolarisation des Membranpotentials, aber auch zu erhöhten Kaliumkonzentrationen im Extrazellulärraum. Unter pathologischen Bedingungen kann das Ionengleichgewicht nicht z.B. durch die  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase wieder hergestellt werden. Dies vermindert den KaliumEinstrom und induziert eine erneute Depolarisation aufgrund der erhöhten extrazellulären Kaliumkonzentrationen. Dieser extrazelluläre Kaliumanstieg bewirkt einen Einstrom von  $\text{Na}^+$ -,  $\text{Cl}^-$ - und  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen in die

Zelle. Dies führt osmotisch dazu, dass Wasser in die Zelle eindringt und der Extrazellulärraum deutlich bis auf 50% schrumpft. Diese Komprimierung des Extrazellulärspaces bringt eine Erhöhung der Kaliumkonzentration mit sich. Dieser Vorgang ist charakteristisch für das Entstehen eines zytotoxischen Ödems. Das freigesetzte Kalium ist in der Lage durch Diffusion auch benachbarte Zellen zu depolarisieren und induziert so eine Ausbreitung der CSD. CSDs führen zu einem  $K^+$ -Anstieg im extrazellulären Raum bis zu 60 mmol/L, während die extrazellulären Konzentrationen von  $Ca^{2+}$  auf 1,2 - 0,1 mmol/L,  $Na^+$  auf 150 - 50 mmol/L und  $Cl^-$  auf 120 - 50 mmol/L abfallen [36, 43]. Der pH-Wert fällt auf 7,3 – 6,9 [44]. Zusätzlich verursachen CSDs eine Ausschüttung von ATP in den Extrazellulärraum [45]. CSDs induzieren eine Erhöhung der extrazellulären Laktat- und Glutamatkonzentration [46] und verursachen eine extrazelluläre Azidose [47]. Des Weiteren führen CSDs zur Stimulation verschiedener Neurotransmittersysteme beispielsweise Glutamat, Acetylcholin und GABA, welche in hohen Konzentrationen ausgeschüttet werden. Die Freisetzung von Glutamat aus den Vesikeln wird durch die  $Ca^{2+}$  abhängige Exozytose ausgelöst. Es gibt mehrere Rezeptoren, an denen Glutamat binden kann. Die Glutamat-Rezeptoren werden in ionotrope und metabotrope Rezeptoren unterschieden. Zu den ionotropen gehören der N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-),  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure-(AMPA-) und der Kainsäure-(Kainat-)Rezeptor. Zu den metabotropen gehören acht Rezeptoren, die in drei Gruppen unterteilt sind und ihre Signale über G-Proteine weiterleiten. Die NMDA-Rezeptoren werden von allen neuronalen Zellen exprimiert [48]. Physiologisch ist die Aktivierung des NMDA-Rezeptors für viele Funktionen wichtig, einschließlich der synaptischen Plastizität, Gedächtnisbildung, Kontrolle über Gefühle, Gehirnentwicklung und das Überleben der Neurone [49, 50].

### 1.4.3 Glutamat als Auslöser für eine Infarktprogression

Da Glutamat der wichtigste erregende Neurotransmitter ist, ist die Dichte der Glutamat-Rezeptoren groß. Liegt eine erhöhte Glutamatkonzentration vor, sind so die meisten Zellen von einer Glutamatexzitotoxizität betroffen. Die Interaktion von Glutamat mit dem NMDA-Rezeptor induziert einen  $Ca^{2+}$  Einstrom. Dies führt zur Aktivierung weiterer Kaskaden und kann unter Umständen auch toxisch wirken [51, 52]. Die Anfälligkeit des Gewebes CSD zu erzeugen ist erhöht, wenn die Funktion der Astrozyten eingeschränkt ist. Astrozyten sind multifunktionale Zellen, die über Signal- und Stoffwechselfunktionen sowohl



mit Neuronen als auch mit anderen Astrozyten interagieren. Sie besitzen eine große Widerstandsfähigkeit gegen pathophysiologische Bedingungen und können dafür sorgen, dass z.B. nach einem ischämischen Ereignis, Nährstoffe bereitgestellt werden und unterstützen so den Erhalt des Gewebes. Astrozyten haben eine erhebliche oxidative Kapazität und Mechanismen die glykolytische Funktion hoch zu regulieren, wenn der Sauerstoffgehalt gering ist. Weiterhin spielen sie eine entscheidende Rolle in der Regulation der Ionenhomöostase und bei der Kontrolle der extrazellulären Glutamatkonzentration. Astrozyten exprimieren zwei von fünf Glutamat-Transportern und können Glutamat aus dem extrazellulären Raum aufnehmen. Die metabolische Kopplung zwischen Astrozyten und Glutamat besteht aus der Verbindung des Glutamat-Glutamin-Zyklus. Dabei wird das aufgenommene Glutamat in Glutamin umgewandelt und wieder in den Extrazellulärraum abgegeben.

Der Astrozyten-Neuronen-Laktat-Shuttle (ANLS) basiert auf einem durch Glutamat induzierten erhöhten Glukose Verbrauch und damit verbundene Laktat Freisetzung [53]. Die Aufnahme von Glutamat durch Astrozyten bedarf eines Energieverbrauchs von 2 ATP. Ein ATP wird für die Aufnahme aus dem synaptischen Spalt benötigt und ein weiteres für das Konvertieren von Glutamat in Glutamin (Glutamat-Glutamin-Zyklus). Die Konsequenz daraus ist die Produktion und Freisetzung von Laktat in das extrazelluläre Medium in der unmittelbaren Umgebung von Neuronen, in denen es oxidiert wird.

Der Neuron-Astrozyten-Shuttle (NALS) basiert auf der Kinetik der Glukoseaufnahme als Reaktion auf einen erhöhten metabolischen Bedarf im Vergleich zum ANLS. Hierbei wird die Glukose aufgrund erhöhtem Energiebedarfs und der erhöhten Transportrate über den Glukosetransporter 3 überwiegend in die Neuronen aufgenommen. Dabei wird Laktat in Neuronen produziert und von den Astrozyten aufgenommen. Astrozyten besitzen aufgrund einer zellulären Verbindung untereinander eine größere Kapazität Laktat aufzunehmen als isolierte Neurone [32, 54].

Eine CSD, ausgelöst durch eine Ischämie, stellt hohe Anforderungen an die Energieversorgung der Astrozyten und kann zur metabolischen Erschöpfung und zum Verlust derer beitragen. Durch erhebliche Beeinträchtigungen des Metabolismus induzieren CSDs eine Störung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Homöostase, Generierung von freien Sauerstoffradikalen und NO und eine mitochondriale Depolarisation, was zum Tod der Astrozyten führt [55]. Die aktive Aufnahme von  $\text{K}^+$  durch die Astrozyten, während einer CSD kann für einen Schutz des Gewebes sorgen, stellt aber einen zusätzlichen Energieverbrauch dar [56].

Um den Einfluss von Glutamat auf eine Infarktprogression zu reduzieren, wäre eine Möglichkeit das spontane Auftreten von CSDs zu verhindern. Dieser neuroprotektive Ansatz ist durch die Blockade des NMDA-Rezeptors möglich [57, 58]. Ketamin, ein Anästhetikum, zeigt am NMDA-Rezeptor eine antagonistische Wirkung und reduziert das Vorkommen von CSD [59].

### 1.5 Blutflussveränderungen während einer Cortical Spreading Depolarizations

Der CBF ist abhängig von dem zerebralen Perfusionsdruck (*cerebral perfusion pressure*, CPP) und dem zerebralen Gefäßwiderstand (CVR). Die zerebrovaskulären Autoregulationsmechanismen sorgen in einem gesunden Organismus dafür, dass der CBF in Abhängigkeit von einem mittleren arteriellen Druck (*mean arterial pressure*; MAP) zwischen 60 und 130 mmHg annähernd konstant gehalten wird. Sinkt der CPP, kommt es zu einer Vasodilatation. Eine Erhöhung des CPPs führt zu einer Vasokonstriktion der Gefäße. Die zerebrale Autoregulation wird sowohl myogen (intrinsische Eigenschaften der glatten Gefäßmuskeln) als auch metabolisch reguliert. Bei einer Ischämie kann die zerebrale Autoregulation beeinträchtigt sein und der CBF variiert passiv mit dem CPP.

Zu den bekannten vasodilatorischen Faktoren zählen eine Hypoxie und Hyperkapnie mit Erhöhung der  $H^+$ -Konzentration [60], Adenosin [61], eine Erhöhung der extrazellulären  $K^+$ -Konzentration und der Gewebeosmolarität sowie NO [62]. Eine mäßige Erhöhung der extrazellulären  $K^+$ -Konzentration bis 12nmol/L führt zu einer Zunahme der  $K^+$ -Leitfähigkeit der glatten Gefäßmuskulatur und damit zu einer Hyperpolarisation. Die Umsatzrate der  $Na^+$ - $K^+$ -Pumpe wird gesteigert was zu einer Membranhyperpolarisation führt, wodurch spannungsabhängige  $Ca^{2+}$ -Kanäle schließen und die intrazelluläre  $Ca^{2+}$ -Konzentration sinkt. Dies führt zu einer Vasodilatation. Adenosin ist ein endogener Vasodilatator und erhöht die Leitfähigkeit der Kalium-Kanäle. Adenosin wird vom Körper z.B. unter ischämischen Bedingungen freigesetzt [63]. Kalium-Konzentrationen über 20nmol/L jedoch führen zu einer Reduktion des transmembranen  $K^+$ -Gradienten und so zu einer Membrandepolarisation und damit zu einer Kontraktion.

Unter hypoxischen Bedingungen kommt es vermehrt zu der Freisetzung des Vasodilatator Stickstoffmonoxid (NO). Die NO-Synthase, welche über die Bindung an den  $Ca^{2+}$ /Calmodulin-Komplex aktiviert wird, bildet aus Arginin, in Anwesenheit von Sauerstoff

und NADPH, unter Abspaltung von Citrullin NO. NO führt zu einer Aktivierung des cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP)-Signalweges [64]. Der Anstieg des intrazellulären cGMP induziert eine Verminderung des intrazellulären Kalziums was zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur führt.

Eine Erhöhung des arteriellen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks (Hyperkapnie) mit einer gleichzeitig erhöhten H<sup>+</sup>-Konzentration, die eine Änderung des pH-Wert induziert, führt zu einer Erhöhung des Blutflusses durch Vasodilatation. Im Gegensatz dazu induziert eine Hypokapnie eine Vasokonstriktion.

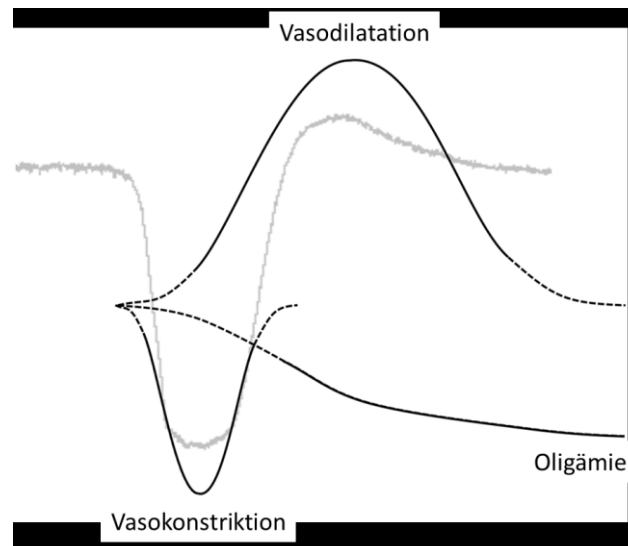
Zu den vasoaktiven Mediatoren, die an der Regulation des CBF beteiligt sind gehören z.B. Angiotensin, Serotonin [65] und Endothelin [66]. Der Vasokonstriktor Endothelin gehört zu einer ubiquitären Familie von Peptiden, die in neuronalen, epithelialen und intestinalen Zellen gebildet werden. Endothelin-1 wird u.a. im Endothel der Blutgefäße gebildet und induziert einen langanhaltenden Ca<sup>2+</sup>-Einstrom über nicht selektive Kationenkanäle und löst so eine Kontraktion aus.

Derivate der Arachidonsäure können zum einem dilatatorisch als auch vasokonstriktiv wirken. Das über die Arachidonsäure entstandene Prostaglandin führt an nahezu allen Gefäßen zu einer Dilatation. Arachidonsäure kann über die Aktivierung von 20-Hydroxyeicosatetraensäure (20-HETE) eine Gefäßkonstriktion induzieren. Die Wirkung von 20-HETE kann durch den Neurotransmitter Glutamat inhibiert werden. Bindet Glutamat an den NMDA-Rezeptor der Neurone wird über die neuronale Stickstoffsynthese NO freigesetzt. NO ist in der Lage die Herstellung des Vasokonstriktors 20-HETE zu hemmen. Durch die Bindung von Glutamat an den metabotropen Glutamatrezeptor (mGluR) der Astrozyten bewirkt es einen Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration was zur Freisetzung der Arachidonsäure aus der Phospholipase A<sub>2</sub> bewirkt und somit vasokonstriktiv wirkt [67].

Astrup et al. zeigte im Jahr 1981, dass das sofortige Versagen der Grundfunktionen, wie die synaptische Übertragung und der Energiestoffwechsel, im ischämischen Areal von einer bestimmten Blutflussschwelle abhängig ist [2]. In mehreren Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Studien konnte an Katzen mit einer Arteria Cerebri Media (MCA)-Okklusion ein Zusammenhang zwischen der Funktionsbeeinträchtigung, dem gestörtem Metabolismus, der Gewebeerstörung und der Dauer einer Minderperfusion gezeigt werden [68, 69]. Das Potenzial und die Möglichkeit der Penumbra sich vollständig, sowohl strukturell als auch funktionell, zu erholen, bringt viele therapeutische Implikationen mit sich.

Leão zeigte 1944, dass in einem normal perfundierten Gehirn der CBF mit einem Anstieg auf eine CSD reagiert [33]. Bei den meisten Spezies induzieren CSDs eine hyperämische Antwort. Da CSDs einen erhöhten ATP-Verbrauch induzieren, wurde angenommen, dass diese hyperämische Reaktion aufgrund des erhöhten metabolischen Sauerstoff- und Glukosebedarf ausgelöst wird. Ergebnisse aus den letzten Jahren zeigen allerdings ein komplexeres Bild dieser hämodynamischen Reaktion. Diese Reaktion setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen, die zum einem vasodilatatorisch und zum anderen vasokonstriktiv wirken.

Die bisherigen Daten zeigen mindestens drei vasomotorische Reaktionen (Abb. 2). Die erste ist eine Vasokonstriktion, die zeitlich überlappend mit der Depolarisation ist. Diese ist eventuell durch einen sehr hohen extrazellulären  $K^+$  Spiegel und durch die Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren aus parenchymalen Neuronen, Astrozyten und perivaskulären Nervenzellen induziert. Diese vasokonstriktive Reaktion wird meistens in Mäusen beobachtet, kann aber auch in anderen Spezies durch eine Inhibition der Stickstoffsynthase [70-72] oder in ischämischen Gewebe häufig detektiert werden. Die zweite und die am meisten vorkommende Reaktion ist eine Hyperämie, die gleichzeitig oder kurz nach der Depolarisation einsetzt. Mehrere vasodilatatorische Moleküle wie NO und Calcitonin-Gen-Related-Peptide konnten damit in Verbindung gebracht werden. Allerdings ist nicht sicher, ob diese direkt eine Hyperämie induzieren oder eine permissive Rolle spielen. Als Folge einer Hyperämie sinkt in der Regel der Blutfluss unter den Ausgangswert. Dies kann bis zu einer Stunde anhalten. Die dritte und am längsten anhaltende Reaktion, die nach einer Spreading Depolarization auftritt, wird oft als Oligämie bezeichnet und kann durch eine mitochondriale Permeabilität oder durch Calcineurin ausgelöst werden [73].



**Abb. 2 Darstellung der Blutflussreaktionen**

Diagramm zur Darstellung der einzelnen vasomotorischen Reaktionen (durchgezogene schwarze Linien). Gezeigt sind induzierte Blutflussänderungen ausgelöst durch eine CSD. Die Blutflussantworten sind dargestellt in Relation zu der langsamen Potentialveränderung (graue Linie). Der Beginn, die Dauer und die Stärke jeder Reaktion können stark in einzelnen Spezies variieren (modifiziert nach Ayata C., 2013 [74]).

Das Ausmaß und die Dauer jeder einzelnen vasomotorischen Reaktion scheinen speziesabhängig zu sein. Die Blutflussantwort kann sowohl systemisch, durch pharmakologische Behandlung als auch durch den physiologischen Zustand des Gewebes moduliert werden. Die vasokonstriktive Reaktion ist in der Maus wesentlich intensiver als bei anderen Spezies. Diese Blutflussantwort zeigt eine ausgeprägte Minderperfusion, die gleichzeitig mit der Depolarisation einhergeht. Daraufhin ist eine vorübergehende Blutflussnormalisierung zu erkennen, welche dann aber in eine starke Oligämie übergeht [75]. Eine solche Blutflussreaktion steht im Kontrast zu der monophasischen hyperämischen Reaktion bei Ratten [76]. Experimentell konnte am Subarachnoidalblutungs-Modell [70] und bei der Ischämie eine Assoziation zwischen CSDs und einem reduziertem CBF in Verbindung gebracht werden [77, 78]. Neuere Erkenntnisse bestätigen, dass dieser Effekt zu einer sekundären Ischämie bei Patienten mit einer Subarachnoidalblutung führt [79, 80].

Durch die Verwendung der subkutanen 6-Kontakt-Streifenelektrode mit 4 integrierten Laser-Doppler-Optoden ist es möglich, CSD induzierte regionale Blutflussveränderungen beim Menschen zu registrieren. Mit dem zusätzlichen Verwenden einer Sauerstoffsonde können Sauerstoffveränderungen in Bezug auf den Blutfluss beobachtet werden. Im Rahmen der *Cooperativ Study on Brain Injury Depolarizations* (COSBID)-Studiengruppe wurde dazu eine prospektive multizentrische Studie an 13 Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung durchgeführt. Bei 417 detektierten CSDs wurden gleichzeitig die Veränderungen im regionalen CBF aufgezeichnet. Dabei wurde bei einer physiologischen

Blutflussantwort eine Zunahme des Sauerstoffstoffpartialdrucks beobachtet, während die inverse Blutflussantwort mit einer Abnahme des Sauerstoffs gekennzeichnet war. Bei dem Auftreten von Clustern (repetitive CSDs) war der Sauerstoffmangel deutlich länger [79]. Dies wirkt sich negativ auf das Gewebe aus und kann zu einer Infarktprogression führen.

Eine Depolarisation, die von einer Hyperämie begleitet ist, liefert zur Unterstützung Sauerstoff und Glukose, um den metabolischen Anforderungen gerecht zu werden. Obwohl solche Erkenntnisse vermuten lassen könnten, hyperämische CSDs seien harmlos oder sogar nützlich, sprechen einige Ergebnisse dagegen. CSDs sind unter anderem mit einer Hochregulation von der Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9) verbunden [81], welche eine Öffnung der Blut-Hirn-Schranke verursacht, so zu einem vasogenem Ödem führt [82] und weitere proinflammatorische Zytokin-Signalwege anschaltet [83]. Bei der Depolarisation konnte eine progressive Reduzierung in der Glukosekonzentration mit Hilfe der Hochfrequenz-Mikrodialyse bestätigt werden [84].

Die gekoppelte Reaktion des CBF auf die CSD spielt eine große Bedeutung, wenn es um die räumliche und zeitliche Ausbreitung der CBF-Antwort geht und somit ein Einfluss auf die Infarktprogression besteht. Experimentell wurde beim Schlaganfall festgestellt, dass sich ein charakteristisches Muster hämodynamischer Antworten im Periinfarktbereich erkennen lässt. CSDs können in der Nähe des Infarktkerns eine Hypoperfusion auslösen, während sie an weiter entfernten Regionen auch in der Lage sind, eine Hyperperfusion zu induzieren [77, 85, 86]. Bei Patienten mit malignem Schlaganfall konnte hingegen der Einfluss von CSD auf bestimmte hämodynamische Antworten noch nicht nachgewiesen werden.

### 1.6 Cortical Spreading Depolarization als Mechanismus der Infarktprogression

CSDs verursachen in einem normal durchbluteten Gehirn keine weiteren Schäden und führen nicht zum Zelltod [87]. Bei einer Ischämie können sie zu einer Infarktprogression führen. Experimentell wurde bestätigt, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von CSDs und einer Infarktprogression gibt. Drei experimentelle Studien zeigten in den 1990er Jahren, dass eine erhöhte Frequenz von CSDs die Ursache für eine Infarktprogression ist und sie nicht als eine Reaktion darauf entstehen [88-90]. Weitere Studien zeigten, dass die kumulative Dauer von CSDs mit der Infarktgröße [91, 92] und der Dynamik des

Infarktwachstums korreliert [93]. Das bedeutet, dass anhaltende CSDs, welche über einen bestimmten Zeitraum vorhanden sind, Kaskaden für den Zelltod initiieren können [94].

Im Tierversuch wurde gezeigt, dass das Auftreten von CSDs durch entsprechende Glutamatblocker gehemmt werden können. Dementsprechend bewirkt experimentell eine Behandlung mit einem NMDA-Antagonisten eine signifikante Reduzierung der finalen Infarktgröße [91]. Der Einfluss der NMDA-Antagonisten auf das Auftreten von CSDs konnte auch beim Menschen gezeigt werden [59, 95].

### 1.7 Intrinsisches Optisches Signal

Das Intrinsische Optische Signal (IOS) kann die Veränderungen während kortikaler und neuronaler Aktivität, welche in Form von reflektieren Licht zurück gestrahlt wird, darstellen.

Diese Lichtstreuung kann unter anderem durch Veränderungen im Blutfluss und des Sauerstoffgehaltes (intrinsische Marker) entstehen.

Ein Anstieg im CBF führt zu einem Anstieg der intravaskulären Hämoglobinoxygenierung. Oxygeniertes und desoxygniertes Hämoglobin haben charakteristische Absorptionseigenschaften im sichtbaren- und im Infrarot-Bereich. Die Konzentrationsveränderungen dieser intrinsischen Marker können während der Messung des aktiven Gehirns, basierend auf der Lichtabsorption, gemessen werden [96]. Weitere Mechanismen, die auch zu einer Lichtstreuung führen können, sind vor allem die Zellschwellung, aber auch Veränderungen im Membranpotentialen, Kalium-Akkumulation und durch Ionen-Veränderungen [97, 98].

Bezüglich der CSDs können auch Veränderungen des IOS aufgezeichnet werden. Obwohl der zeitliche Verlauf des IOS langsamer ist als die Membranpotentialänderung während der CSD [86, 99], scheint das IOS trotzdem der beste Parameter für die Detektion der vordersten Front der CSD zu sein.

### 1.8 Aufnahme von Cortical Spreading Depolarization

#### 1.8.1 Elektrokortikographie

Das klinische Monitoring von CSDs ist derzeit nur mit einer subduralen Streifenelektrode möglich und damit auf Patienten limitiert, die einen neurochirurgischen Eingriff benötigen. Das Platzieren der Streifenelektrode ist bei Eingriffen wie einer Aneurysmaversorgung nach Subarachnoidalblutung, bei der Platzierung von einer extraventrikulären Drainage oder bei Patienten mit einem malignem Schlaganfall möglich, welche eine dekompressive Hemikraniektomie benötigen [100-102]. Das Detektieren von CSDs könnte aber auch bei Patienten von Bedeutung sein, welche keinen neurochirurgischen Eingriff benötigen und bei denen das Platzieren einer subduralen Streifenelektrode nicht möglich ist.

Die Elektrokortikographie (ECoG) misst die elektrischen Signale unter Verwendung der Streifenelektrode, die subdural auf der Oberfläche des Gehirns platziert wird. Der deutsche Psychiater Hans Berger begann 1924 eine Methode für die Ableitung der Hirnströme zu entwickeln und konnte erstmals bei einem Patienten durch eine Trepanationsstelle elektrische Aktivität ableiten. Intraoperativ wird diese Technik seit vielen Jahrzehnten eingesetzt. Wilder Penfield und Herbert Jasper waren die ersten, die in den 50iger Jahren während einer Epilepsie-Operation die ECoG angewendet haben.

CSDs werden in der ECoG als abrupt einsetzend und mit einer langsamen negativen Gleichstrompotentialveränderung (DC-Potential) beobachtet [35, 103, 104]. Im Hochfrequenz- oder Wechselstrom (AC)-Bereich der Elektrokortikographie sind Spreading Depolarization durch eine Depression der spontanen Aktivität (Spreading Depression) zu erkennen [103, 105].

Mayevsky et al. hat als erster CSDs *in vivo* bei Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma gezeigt [106]. Strong et al. schaffte den Beweis mit der subduralen Streifenelektrode, dass bei über 50% der Patienten mit einer Hirnverletzung CSDs auftreten [100]. Anschließend wurde die Studiengruppe COSBID gegründet.

Diese Studiengruppe hat sich zum Ziel gesetzt, dass detektieren von CSDs klinisch nutzbar zu machen. In weiteren klinischen Untersuchungen konnten CSDs auch bei Patienten mit einer Subarachnoidalblutung oder spontaner intrazerebralen Blutung nachgewiesen werden. Zudem wurde festgestellt, dass CSDs auch dann auftreten können, wenn die hirnelektrische Aktivität schon vermindert ist [101, 107]. CSDs, die während einer anhaltenden Depression auftreten, werden als Isoelektrische Spreading Depolarization (ISD) bezeichnet. Aufgrund der schon vorherrschenden Depression der Aktivität sind ISDs nicht in der Lage, eine zusätzliche



Verminderung der Aktivität herbeizuführen. Dennoch können sie die Neuronen irreversibel schädigen und zu einem Funktionsverlust führen [101, 103, 104, 107-109]. Dohmen et al. untersuchte bei Patienten mit malignem Schlaganfall, ob auch bei diesem Krankheitsbild CSDs zu detektieren sind. Bei den 16 untersuchten Patienten wurden 169 CSDs festgestellt [102].

### 1.8.2 Elektroenzephalographie

Die Elektroenzephalographie (EEG) ist eine nichtinvasive Methode zur Bestimmung der neuronalen Aktivität und wurde für den Menschen erstmals 1929 von dem deutschen Psychiater Hans Berger beschrieben [110].

Die durch die Depolarisation verursachte langsame Potentialveränderung war bislang in den Aufnahmen der EEG nicht eindeutig zu detektieren, obwohl zehnfach kleinere Entladungen, wie sie bei epileptischen Anfällen vorkommen, leicht zu identifizieren sind. Dieses Paradoxon lässt sich mit dem starken Widerstand der Dura und des Schädels erklären. Sie wirken wie ein Hochpassfilter, d.h. langsame Spannungsveränderungen werden rausgefiltert, aber hochfrequente epileptische Veränderungen durchgelassen. Aus diesem Grund waren CSDs beim Menschen nicht eindeutig zu identifizieren und es wurde bezweifelt, ob sie im menschlichen Gehirn überhaupt auftreten. Zu diesem Zeitpunkt war es nur mit Hilfe der ECoG möglich, CSDs zu detektieren [100-102, 107].

Es ist seit langem bekannt, dass eine zerebrale Ischämie mit deutlichen Veränderungen in der EEG assoziiert ist [111]. Diese Veränderungen in der spontanen Aktivität wurden zuerst für das intraoperative Monitoring während einer Karotiden-Endarteriektomie verwendet [112]. Nach einer Reihe von Ansätzen konnte mit Hilfe des AC-EEG (AC = Wechselstrom) die Entwicklung einer verzögerten zerebralen Ischämie bei Patienten mit einer aneurysmalen Subarachnoidalblutung erkannt werden [113, 114]. Das Einsetzen der EEG zur Feststellung einer verzögerten zerebralen Ischämie wurde in mehreren Studien getestet und als klinisch wertvoll bewertet.

### 1.9 Mikrodialyse

Das Verfahren der invasiven Mikrodialyse wird mittlerweile bei vielen Kopfverletzungen eingesetzt, um kontinuierliche Informationen über die physiologischen Parameter zu erhalten. 1990 wurde das Verfahren zum ersten Mal bei einer Hirnoperation angewendet [115]. Die klinische Einführung war mit der Hoffnung verknüpft, neue Einblicke in die Neurochemie von unterschiedlichen Hirnverletzungen zu bekommen. Das Prinzip der Mikrodialyse beruht auf einem Konzentrationsgefälle mit einer dadurch verursachten Diffusion von Molekülen. Die verwendeten Mikrodialysenkatheter besitzen eine semi-permeable Membran, welche eine Diffusion zwischen dem Extrazellulärraum und der Perfusionsflüssigkeit innerhalb des Katheters zulässt.

Eines der ersten Hauptziele war es, durch eine Ischämie, Hypoxie, Krampfanfälle oder Vasospasmen induzierte Veränderungen im Glukosestoffwechsel zu analysieren. Die Glukose-, Laktat- und Pyruvatkonzentrationen liefern Informationen über den aktuellen Metabolismus.

Ein hoher Laktat/Pyruvat-Quotient spiegelt eine metabolische Krise wider. Unter anaeroben Bedingungen wird Pyruvat nicht mehr im Zitratzyklus decarboxyliert, sondern über die Laktat-Dehydrogenase-Reaktion zu Laktat umgewandelt. Im Extrazellulärraum akkumuliert Laktat und die Pyruvatkonzentration sinkt. Dies führt zu einem erhöhten Laktat/Pyruvat-Quotient, der mit einem schlechten neurologischen Zustand assoziiert werden kann [116, 117].

Die Messung der Konzentrationsveränderungen des Neurotransmitter Glutamat ist mit der Mikrodialyse ebenfalls möglich.

Die Zusammensetzung des extrazellulären Mediums verändert sich, wenn eine Erkrankung des Gehirns vorliegt. Bei einer Ischämie können sich Akkumulationen von Stoffwechselprodukten ergeben. Mit Hilfe der Mikrodialyse können ausgewählte Marker analysiert werden, die einen Hinweis auf die Behandlungsstrategie oder für die Prognose liefern.

Beim Schlaganfall kann die Mikrodialyse dazu verwendet werden, eine Progression zu erkennen. Dafür wird der Mikrodialysenkatheter in die Region der Penumbra eingesetzt. Im Falle einer Infarktprogression können Veränderungen in den Metaboliten gemessen werden. Im gesunden Gehirn ist ein erhöhter Glukose- und Sauerstoffbedarf an einen parallelen Anstieg des CBFs gekoppelt. Im Periinfarktgewebe ist diese Reaktion aufgrund des Verlustes der Vasoreaktivität vermindert oder unterdrückt. Als Ergebnis entsteht ein Ungleichgewicht

zwischen der erhöhten metabolischen Belastung und der geringen Sauerstoffversorgung, was vorübergehend zu einer Hypoxie und einer schrittweisen Erhöhung der Laktatkonzentration und reduzierten Glukosekonzentrationen führt.

Die von Glutamat induzierte Depolarisation, mit Ausbreitung in das umliegende Gewebe, sorgt für eine vermehrte Ausschüttung von Glutamat und führt zu einem extremen Konzentrationsanstieg um den Infarktbereich [118]. Experimentell konnte signifikant erhöhtes Glutamat im Periinfarktgewebe nachgewiesen werden [20]. Diese erhöhte Glutamatkonzentration korreliert stark mit dem Schweregrad des neurologischen Zustand [119-121] da aufgrund der Verbreitung Neurone geschädigt werden, die auch in entfernten Bereichen des Infarktes liegen [122]. Untersuchungen an Schlaganfallpatienten zeigten signifikant erhöhte Konzentrationen [123, 124].

Experimentell wurde bestätigt, dass sich Pyruvat positiv auf das Überleben von Neuronen auswirkt [125]. Auch *in vivo*, bei transienter und permanenter Ischämie, konnte dies mehrfach bestätigt werden [126-128]. Lee et al. zeigte experimentell, dass die Gabe von Pyruvat innerhalb der ersten Stunde nach Reperfusion eine neuroprotektive Wirkung bei einer transienten zerebralen Ischämie zeigt. Der Effekt war auch noch 30 Tage nach der temporären Ischämie nachweisbar. In weiteren experimentellen Studien konnte der protektive Effekt einer erhöhten Pyruvatkonzentration auf das Gewebe bestätigt werden [126, 129, 130]. Der neuroprotektive Effekt ist auf eine anti-inflammatorische Wirkung [131], Inhibierung der Mikroglia Aktivierung [127], Inhibition der Zink-Neurotoxizität [126] und durch eine direkte antioxidative Wirkung zurückzuführen [125].

Aufgrund der frühen molekularen Veränderungen können, manchmal sogar bevor klinische Symptome auftreten, Komplikationen der Erkrankung rechtzeitig erkannt werden. Das Einsetzen der Mikrodialyse ist ein zuverlässiges Verfahren um frühzeitig die Entstehung von sekundären neuronalen Schäden zuerkennen und die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten anzupassen [132-134].

### 1.10 Hochfrequenz-Mikrodialyse

Die Analyse der Konzentrationsveränderungen mit der Standard-Mikrodialyse ist beschränkt auf stündliche Werte. Das ist nicht ausreichend um die direkten und dynamischen Effekte von CSDs zu ermitteln, die nur wenige Minuten anhalten. Mit der Hochfrequenz-Mikrodialyse

(HF-MD) können Konzentrationsveränderungen von Laktat und Glukose kontinuierlich beobachtet werden. Dabei wird das Dialysat nicht gesammelt, sondern direkt elektrochemisch analysiert. Dieses duale System für die klinische Verwendung wurde 2002 von Jones et al. entwickelt [135] und basiert auf dem Enzymnachweisverfahren in einem Fließsystem von Boutelle et al. [136]. Metabolische Veränderungen, die während einer SD auftreten, können so in einer besseren zeitlichen Auflösung im Vergleich zur Standard-Mikrodialyse analysiert werden. Hopwood et al. führte 2005 eine experimentelle Studie zur Beobachtung der metabolischen Veränderungen, besonders in Bezug auf das Auftreten von CSDs bei permanenter MCA-Okklusion, durch. In Abhängigkeit der auftretenden CSDs zeigte sich eine deutliche Reduzierung der Glukosekonzentrationen, die mit einem Anstieg in den Laktatkonzentrationen verbunden war [137]. Parkin et al. bestätigte dies parallel in einer humanen Studie [138]. 2010 konnte dies auch bei Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma und bei SAB-Patienten gezeigt werden [139].

### 1.11 Fragestellung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Fragen betrachtet, um Aufschluss über den Einfluss sekundärer Mechanismen auf eine Infarktprogression bei Patienten mit malignem Schlaganfall zu erhalten:

1. Besteht eine Infarktprogression beim malignen Schlaganfall auch zu einem späten Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs?
2. Wie ist die verzögerte hämodynamische Reaktion bei Patienten mit malignem Schlaganfall bei dem Auftreten von CSDs?
3. Wie ist der räumliche und zeitliche Verlauf der hämodynamischen Antwort in Bezug auf CSDs?
4. Akkumuliert Glutamat im Periinfarktgewebe und gibt es einen Konzentrationsgradienten vom Infarkt zur Peripherie?
5. Gibt es einen Zusammenhang zwischen den gemessenen metabolischen Mikrodialysemarkern von Glukose, Laktat und Pyruvat in Bezug auf die Infarktprogression?
6. Haben CSDs einen Einfluss auf die Mikrodialysekonzentrationen von Glutamat, Glukose, Laktat und Pyruvat?
7. Sind durch CSDs induzierte Veränderungen in der spontanen Aktivität auch mit dem EEG erkennbar?

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studienbeschreibung

Die hier dargestellten Studien wurden in Zusammenarbeit mit dem internationalen Studienkonsortium COSBID (*Cooperativ Study on Brain Injury Depolarizations*) durchgeführt. COSBID ist eine multizentrische, prospektiv beobachtende, klinische Phase I Studie, die das Ziel verfolgt, Vorkommen und Auswirkungen von Cortical Spreading Depolarization bei Patienten mit schwerer traumatischer Schädel-Hirn-Verletzung, Subarachnoidalblutung, raumfordernder intrazerebraler Blutung oder raumforderndem ischämischem Mediainfarkt zu untersuchen.

#### 2.1.1 Studienpopulation

In die Studien wurden Patienten mit malignem Mediainfarkt mit einer Beteiligung von über 2/3 des Mediastromgebietes mit oder ohne Beteiligung des Anterior- oder Posteriorstromgebietes, bei denen eine Indikation für eine operative Entlastungskraniektomie gestellt wurde, eingeschlossen.

#### 2.1.2 Studienziel und Intervention

Cortical Spreading Depolarizations (CSD) sind in der Lage, bei Patienten mit malignem Schlaganfall, die Hämodynamik und den Metabolismus zu beeinträchtigen.

Bei Indikation für eine operative Hemikraniektomie wird präoperativ ein MRT durchgeführt. Im Rahmen der Hemikraniektomie wird unter Zuhilfenahme der Neuronavigation eine Platin-6-Kontakt Streifenelektrode mit 4 integrierten Optoden zur Laser-Doppler-Blutflussmessung (Ad-Tech Medical, Racine, WI, USA) über dem Periinfarktgewebe platziert. Zusätzlich wird eine Licox-Sonde (Licox, Integra LifeSciences, USA) zur Messung des Sauerstoffpartialdrucks (*partial pressure of brain tissue oxygen*;  $p_{ti}O_2$ ) und zwei Mikrodialysenkatheter zur Erfassung metabolischer Veränderungen implantiert. CSDs werden mit Hilfe eines GT205-Verstärkers aufgezeichnet und die regionalen CBF- und  $p_{ti}O_2$ -

Veränderungen werden über einen 4 Kanal Laser-Dopplerflussgerät (PeriFlux-System 5000; Perimed) und einem Licoxmonitor (Integra, NeuroSciences, Hampshire, UK) kontinuierlich aufgezeichnet.

Mit dem LASCA-Imaging System (MoorFLPI, Moor Instruments Ltd., Axminster, UK) wird intraoperativ, 20 Minuten lang, die räumliche und zeitliche Ausdehnung von CSDs im Perinfarktgewebe untersucht. Schwerpunkt liegt hier bei der räumlichen Ausbreitung der assoziierten Blutflussveränderungen.

Für die Fragestellung, ob diffundierende toxische Metabolite das Perinfarktgewebe beeinflussen, werden mit Hilfe der Neuronavigation zwei Mikrodialysenkatheter (CMA 20; CMA Microdialysis AB; Schweden) in einem Abstand von 5 und 15 mm von der Infarktgrenze implantiert. Durch die Konzentrationsbestimmung der Metabolite Glutamat, Glukose, Laktat und Pyruvat kann untersucht werden, inwiefern eine Diffusion dieser Metabolite zu einer Schädigung des Perinfarktgewebe führt.

Zusätzlich wird untersucht, ob eine Korrelation zwischen CSDs und dem Metabolismus vorhanden ist und eine Assoziation mit einem veränderten zerebralen Blutfluss zu detektieren ist.

### 2.1.3 Ein-und Ausschlusskriterien

#### Einschlusskriterien:

- Alter > 18 Jahre
- $\frac{2}{3}$  Mediainfarkt mit oder ohne Beteiligung des Anterio- oder Posteriorstromgebietes
- Indikation zur Hemikraniektomie unabhängig vom Studienprotokoll
- Einwilligung des Patienten oder des gesetzlichen Betreuers

#### Ausschlusskriterien:

- Alter unter 18 Jahren
- Aufnahme in einem klinisch infausten Zustand
- Manifeste Blutgerinnungsstörung
- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Patienten mit Herzschrittmacher oder bei denen aufgrund nicht entfernbare Metallteile keine MRT-Tauglichkeit besteht

### 2.1.4 Erforderliche Bildgebung

Im Rahmen der Studie wird 24 - 48 Stunden nach Operation ein kraniales MRT durchgeführt. Eine kraniale Computertomographie soll zur Elektrodenlokalisation dienen. Am Tag 7 der Studie wird, nach Elektrodenentfernung, ein weiteres MRT durchgeführt.

### 2.1.5 Verwendete Skalen

Im Rahmen der Erhebung des funktionellen Langzeitergebnisses werden die nachfolgend aufgeführten Skalen verwendet. Die neurologischen Parameter wurden von Studienärzten erhoben.

1. Glasgow Coma Scale (GCS)
2. Modifizierter National Institute of Health Stroke Scale (mNIHSS)
3. Extended-Glasgow Outcome Scale (e-GOS)
4. Modified Rankin Scale (mRS)

#### 2.1.5.1 Glasgow Coma Scale (GCS)

Glasgow Coma Scale ist die am weitesten verbreitete Klassifikation zur Quantifizierung von Bewusstseinsstörung [140].

**Tabelle 1: Glasgow Coma Scale**

Punkte	Augen öffnen	Verbale Kommunikation	Motorische Reaktion
6 Punkte	-	-	Befolgt Aufforderung
5 Punkte	-	Konversationsfähig, orientiert	Gezielte Schmerzabwehr
4 Punkte	Spontan	Konversationsfähig, desorientiert	Ungezielte Schmerzabwehr
3 Punkte	Auf Aufforderung	Unzusammenhängende Worte	Auf Schmerzen Beugesynergismen
2 Punkte	Auf Schmerzreiz	Unverständliche Laute	Auf Schmerzreiz Streckesynergismus
1 Punkte	Keine Reaktion	Keine verbale Reaktion	Keine Reaktion auf Schmerzreiz

Klassifikation zur Quantifizierung von Bewusstseinsstörung.



### 2.1.5.2 Modifizierter National Institute of Health Stroke Scale (mNIHSS)

Die NIHSS ist eine aus 15 Kriterien bestehende Schlaganfallskala, welche den Bewusstseinsstatus, die Orientierung, das Sprachvermögen und die Sprachproduktion, verschiedene Hirnnervenfunktionen sowie die grobe Kraft in Arm und Beinen in ihre Bewertung einbezieht [141]. Für die Studie wurde der modifizierte NIHSS verwendet, in dem der zu vergebene Punktbereich zwischen 0 und 23 Punkten liegt, wobei auch hier eine hohe Punktzahl, ein größeres neurologisches Defizit widerspiegelt.

**Tabelle 2: Modified National Institute of Health Stroke Scale**

	Skala	
1a	<b>Bewusstsein</b>	0 wach, unmittelbar antwortend 1 benommen, aufmerksam bei geringer Stimulation 2 somnolent/soporös, aufmerksam bei wiederholter/starker Stimulation 3 Koma; nur motorische/vegetative/gar keine Reflexe
1b	<b>Orientierung</b>	<b>Frage nach Monat und Alter</b> 0 beide richtig 1 eine richtig 2 keine richtig
1c	<b>Befolgung von Aufforderung</b>	<b>Aufforderung Öffnen und Schließen Hand &amp; Augen</b> 0 normal 1 eine richtig 2 keine richtig
2	<b>Okulomotorik</b>	0 normal 1 partielle Blickparese/Mangelnde Kooperation 2 forcierte Blickdeviation/komplette Blickderivation, durch VOR <u>nicht</u> überwindbar
3	<b>Fazialisparese</b>	0 normal 1 geringe Parese (Asymmetrie der unteren Gesichtshälfte) 2 partielle Parese (untere Gesichtshälfte) 3 vollständige Parese (obere und untere Gesichtshälfte)
4	<b>Motorik Arme</b>	0 kein Absinken innerhalb von 10 sec. bei 90° 1 Absinken, aber kein Berühren der Unterlage 2 Anheben gegen Schwerkraft möglich, Halten nicht möglich 3 kein aktives Anheben gegen Schwerkraft, Arm fällt 4 keine Bewegung
		Linker Arm
		Rechter Arm
5	<b>Motorik Beine</b>	<i>Amputation/Versteifung = 9</i> 0 kein Absinken innerhalb von 5 sec. bei 30° 1 Absinken, aber kein Berühren der Unterlage 2 Anheben gegen Schwerkraft möglich, Halten nicht möglich 3 kein aktives Anheben gegen Schwerkraft, Bein fällt 4 keine Bewegung
		Linkes Bein
		Rechtes Bein
6	<b>Sprache/Aphasie</b>	<i>Amputation/Versteifung = 9</i> 0 normal 1 leicht bis mittelschwere Aphasie (Beschreibung Bilder schwierig bis unmögl.) 2 schwere Aphasie (Zuhörer trägt das Gespräch und muss in hohem Umfang raten und interpretieren) 3 globale Aphasie, Stumm/ bei Koma

Schlaganfallskala zur Beurteilung des neurologischen Defizits.

### 2.1.5.3 Glasgow Outcome Scale Extended (e-GOS)

Diese Skala dient dazu, den Behinderungsgrad des Patienten zu bestimmen [142]. In dieser ursprünglichen Form wird der Behinderungsgrad in 1 - 5 Punkte unterteilt. Die *Extended Version* benutzt eine Einteilung, die um drei weitere Punkte ergänzt wurde [143].

**Tabelle 3: Glasgow Outcome Scale Extended**

Grad	
1	Tod
2	Vegetativer Zustand
3	Schwere Behinderung: unteres Niveau
4	Schwere Behinderung: oberes Niveau
5	Mittlere Behinderung: unteres Niveau
6	Mittlere Behinderung: oberes Niveau
7	Gute Erholung: unteres Niveau
8	Gute Erholung: oberes Niveau

Skala zur Bestimmung des Behinderungsgrades.

### 2.1.5.4 Modified Rankin Scale (mRS)

Diese Skala ist etabliert zur Beschreibung des Funktionsgrades nach einem Schlaganfall [144].

**Tabelle 4: Modified Rankin Scale**

Skala	Neurologisches Defizit
0	Kein neurologisches Defizit nachweisbar
1	Keine wesentliche Funktionseinschränkung trotz Symptomen; alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten können verrichtet werden
2	Gering gradige Funktionseinschränkung; unfähig alle früheren Aktivitäten zu verrichten, ist aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne zu Hilfe zu erledigen
3	Mäßig gradige Funktionseinschränkung; bedarf Unterstützung, ist aber in Lage, alleine zu gehen
4	Mittelschwere Funktionseinschränkung; unfähig ohne Hilfe zu gehen und unfähig ohne Hilfe für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen
5	Schwere Funktionseinschränkung; bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit
6	Tod

Skala zur Beschreibung des Funktionsgrades nach einem Schlaganfall.

### 2.2 Bildgebung

#### 2.2.1 Magnet-Resonanz-Tomographie

Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren zur in-vivo Darstellung funktioneller Abläufe.

Die MRT nutzt die magnetische Eigenschaft der Atomkerne mit ungerader Protonen- oder Neutronenzahl. Protonen weisen die charakteristische Eigenschaft des Eigendrehimpulses auf, den sogenannten Spin. Zu denen im Körper natürlich vorkommenden Atomen zählen Kohlenstoff, Wasserstoff, Helium, Natrium und Phosphor. Diese Kernteiladung führt zur Entstehung eines Stabmagnetfeldes. Da Wasserstoff das wichtigste Atom im menschlichen Körper ist, ist es auch mit Abstand das häufigste. Deshalb wird primär sein Signal bei dieser Untersuchung gemessen.

Aufgrund des erzeugten statischen äußeren Magnetfeldes z.B. mit einer Feldstärke von 3 Tesla, richten sich die Protonen wie Kompassnadeln im Erdmagnetfeld aus. Zusätzlich beginnen die Spins mit einer Präzessionsbewegung um die Richtung des Magnetfeldes. Alle Spins präzessieren mit gleicher Geschwindigkeit, der Larmorfrequenz. Diese Frequenz ist abhängig von Kerntyp und von dem angelegten Magnetfeld.

Mit Hilfe eines Hochfrequenzpulses (HF-Puls), der die gleiche Frequenz besitzt wie die Larmorfrequenz, werden die ausgerichteten Protonen angeregt und aus dem Gleichgewicht gebracht und die Energie wird aufgenommen. Diese Energieaufnahme bezeichnet man als Resonanz. Nach Beendigung des Hochfrequenzpulses relaxieren die Spins wieder und kehren in ihren Ursprungszustand zurück und geben dabei die aufgenommene Energie wieder ab. Diese Energie wird von der Empfängerspule des MRTs aufgezeichnet und ist das MR-Signal. Die verschiedenen Gewebearten unterscheiden sich darin, wie lange die Protonen nach dem Abschalten des Hochfrequenzpulses brauchen, um wieder in den Ursprungszustand zurück zu kehren. Die Längsrelaxation  $T_1$ , beschreibt den Aufbau der Längsmagnetisierung und ist sowohl abhängig von der Feldstärke als auch von dem Gewebe. Der Energieverlust geschieht hier bei der Wechselwirkung mit der Umgebung, die sogenannte Spin-Gitter-Relaxation. Unterschiede in der Relaxation werden im Bild als Kontraste sichtbar. Wasser besitzt im Gegenteil zu Fett eine längere  $T_1$  Zeit.

Der Zerfall der Quermagnetisierung ( $T_2$ ) ist sehr viel schneller als die Längsmagnetisierung und führt zur Abnahme des MR-Signals.  $T_2$  beschreibt den Zustand, in dem die Protonen nicht mehr synchron rotieren und die transversale Ausgangssituation wieder hergestellt ist. Die Dauer ist gewebespezifisch und die Ursache liegt in der Spin-Spin-Wechselwirkung, was

zu einer Dephasierung der Spins und zu einer Aufhebung der einzelnen Magnetvektoren führt. Das MR-Signal ist umso stärker, je größer die Quermagnetisierung ist und fällt relativ schnell ab (free induction decay = FID). Tatsächlich fällt die FID nicht mit  $T_2$  ab, sondern mit der kürzeren effektiveren Zeitkonstante  $T_2^*$ . Der Grund ist eine zusätzliche Dephasierung der Spins, ausgelöst durch eine zeitlich konstante Inhomogenität des äußeren Magnetfelds, wodurch manche Spins schneller und manche etwas langsamer präzessieren.

In unserer Studie werden mit Hilfe der MRT-Untersuchung die Charakteristika, wie Lokalisation, Ausdehnung, Ursache und Alter des individuellen Schlaganfalls, dargestellt.

Folgende MRT-Sequenzen wurden dafür verwendet:

- Diffusion-weighted Imaging (DWI) Sequenz
- Native 3D-Angiographie
- Axiale Fluid-attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Sequenz
- $T_2^*$
- 3D MP-Rage (*Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo*)
- Kontrastmittel Perfusionsbildgebung mit Gadolinium

Die MRT-Untersuchung wurde auf folgenden Geräten durchgeführt:

- Siemens Avanto 1,5 Tesla
- Siemens Tim Trio 3 Tesla
- Phillips Intera 1,5 Tesla
- GE Signa Excite 1,5 Tesla

Die Aufnahmen der postoperativen MRT-Untersuchung und der MRT-Untersuchung von Tag 7 wurden jeweils am gleichen MRT-Gerät durchgeführt. Der MRT-Transport wurde von einem Arzt und einer Studienassistentin begleitet.

Für die Volumetrie Berechnung habe ich die FLAIR- und die DWI-Sequenzen verwendet, die im Folgenden detaillierter erläutert werden.

### 2.2.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung

Grundlage der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) ist die Messung der Brownschen-Molekularbewegung im Extrazellulärraum. In der Frühphase der Ischämie entsteht aufgrund des extrazellulären Ödems eine Schwellung der Zellen, die zu einer Abnahme des Extrazellulärraums führt. Dies hat zur Folge, dass die Diffusionsbewegung im Extrazellulärraum deutlich abnimmt und die Signalstärke zunimmt. Das Ausmaß der zytotoxischen Schädigung kann mit Hilfe der DWI sehr früh nachgewiesen werden. Die Areale, die bereits in der frühen Phase der Ischämie ein hohes Signal in der DWI aufweisen, werden definitiv infarziert. Aufgrund der hohen Signalunterschiede zwischen gesundem und ischämischen Hirngewebe sind die Areale einfach zu identifizieren und volumetrisch zu bestimmen. Die Sensitivität der Diffusionsbildgebung für die Erfassung einer zerebralen Ischämie ist sowohl tierexperimentell als auch klinisch belegt [145-147].

Die DWI basiert auf der Stejskal-Tanner-Sequenz [148]. Diese Sequenz führt einen 90° und 180° gerichteten HF-Puls aus und erzeugt somit ein Spin-Echo (SE). Eine weitere Möglichkeit ein Echo des FIDs zu erzeugen, ist das Gradientenecho. Bei dem Echo Planar Imaging (EPI) werden zur Erzeugung des Echos zusätzlich Gradientenspulen verwendet. Durch einen negativen Gradienten, welcher direkt nach dem 180° HF-Puls geschaltet wird, werden die Larmorfrequenzen künstlich aufgefächert und anschließend durch einen umgepolten positiven Gradienten die Spins wieder in Phase gebracht. Dadurch erhält man das Echo. Das Signal klingt mit  $T_2^*$  ab. Unter der Voraussetzung kurzer Gradientenschaltzeiten ist das SE-Echo Planar Imaging die schnellste Methode für die Bildaufnahmen und somit am wenigsten anfällig für Bewegungsartefakte.

### 2.2.3 Fluid-attenuated Inversion Recovery Sequenz

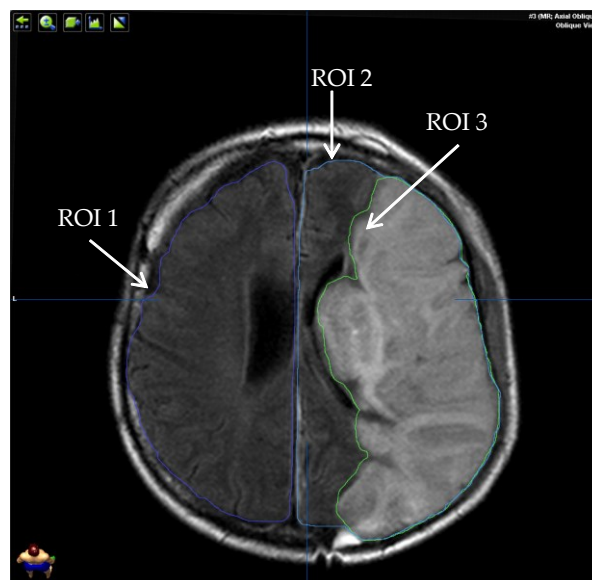
Die Fluid-attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Sequenz ist eine starke T2-gewichtete Sequenz und ist eine Variante der Inversion Recovery Sequenz. Das Ziel dieser Sequenz ist die Unterdrückung des Liquorsignals, was durch einen zusätzlichen vorgeschalteten Hochfrequenzpuls erreicht wird. Dadurch ist es möglich eine Differenzierung zwischen freier und gewebsgebundener Flüssigkeit zu bekommen. Die Reihenfolge der Hochfrequenzpulse

beginnt mit einem  $180^\circ$  - Inversionspuls, gefolgt von einem  $90^\circ$  - Puls und weiteren  $180^\circ$  - Pulsen.

Auf der Basis dieser Sequenz wurde die Volumetrie berechnet. Wegen möglicher postoperativer Läsionen, die in der FLAIR-Sequenz erst nach einer gewissen Zeit zu erkennen sind, habe ich zur Kontrolle die Volumetrie parallel auch in der DWI-Sequenz dargestellt und markiert.

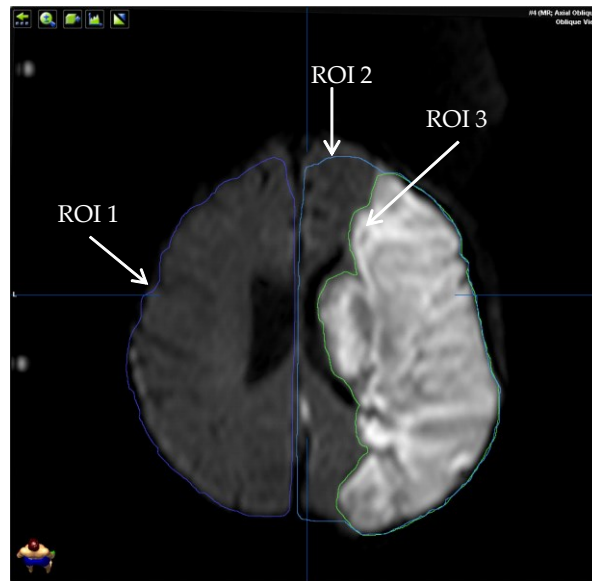
### 2.3 Infarktvolumetrie

Die Infarktvolumetrie habe ich mit Hilfe des Softwareprogramms BrainLab; iPlan 3.0 Cranial (Brainlab, Feldkirchen, Deutschland) dargestellt und berechnet. Grundlagen für die Volumetrie waren Bildserien aus der FLAIR- und der DWI-Sequenz (Abb. 3 und 4). Dafür habe ich sowohl im ersten MRT als auch im letzten MRT das Volumen des Infarktes berechnet und schwellungskorrigiert. Die Schwellung der ipsilateralen Hemisphäre wurde jeweils in beiden MRTs anhand der kontralateralen Hemisphäre berechnet.



**Abb. 3 Aufnahme aus der FLAIR-Sequenz**

Zu sehen sind die eingezeichneten „Regions of interest“ (ROI) zur Berechnung des Infarktvolumens und der Schwellung. ROI 1: Kontralaterale Hemisphäre; ROI 2: Ipsilaterale Hemisphäre; ROI 3: Infarkt.



**Abb. 4 Aufnahme aus der DWI-Sequenz**

Es wurde die gleiche Schicht verwendet wie in Abb. 3. Eingezeichnet ist ROI 3 zur Berechnung des Infarktvolumens. ROI 3 wurde anhand paralleler Darstellung von der FLAIR- und der DWI-Sequenz eingezeichnet. ROI 1 und ROI 2 zeigen die in der FLAIR-Sequenz eingezeichneten Hemisphären.

### 2.3.1 Perfusions-MRT

Mit Hilfe perfusionsgewichteter Bildgebung (PWI) lässt sich eine Aussage über die Perfusion treffen. Hierdurch lassen sich minder perfundierte Areale und durch die DWI bereits strukturell geschädigte Areale bestimmen. Gewebe, welches noch strukturell intakt ist, aber eine Minderperfusion aufweist, sog. „PWI/DWI mismatch“, lässt auf den Bereich der ischämischen Penumbra schließen [149, 150]. Einige Studien konnten ein PWI/DWI mismatch mit einer Läsionsprogression, dem finalem Infarktvolumen und dem neurologischen Status in Verbindung bringen [151, 152].

Ein mismatch in der frühen Phase gibt einen Hinweis darauf, dass diese Patienten von einer Reperfusion innerhalb der ersten 3 - 6 Stunden profitieren können [151]. Die PWI basiert auf der oben beschriebenen EPI Sequenz [153].

Perfusion ist das Blutvolumen (ml/100g/min), welches in einem bestimmten Zeitraum durch ein Kapillarnetz geleitet wird. Der normale CBF im menschlichen Gehirn liegt bei etwa 50 ml/100g/min. Der Blutfluss in der grauen Substanz ist etwas höher bei 80 ml/100g/min als in der weißen Substanz mit 20 ml/100g/min.

Neben eher deskriptiven Parametern, wie dem sog. TTP (*time to peak*) oder der prozentualen Signaländerung, können anhand der Signalintensität die relative Hirndurchblutung (*cerebral*

*blood flow*, CBF), das relative zerebrale Blutvolumen (*cerebral blood volume*, CBV) und die relative mittlere Durchgangszeit (*mean transit time*, MTT) des Kontrastmittels auf seinem Weg durch das Gewebe dargestellt werden. Die Analysen basieren auf der Indikator-Verdünnungstheorie [154].

Infarktgefährdetes Gewebe weist eine geringe Erhöhung des regionalen CBV auf und eine Verlängerung in der Durchgangszeit MTT. Gewebe mit einer deutlichen Erniedrigung im CBV ist höchstwahrscheinlich irreversibel geschädigt.

Das am meisten verwendete Gadolinium-basierte Kontrastmittel (Magnevist®, Gd-DTPA (Gadolinium-Diethyltriaminopentaacetat), Bayer Pharma AG, Berlin) ist paramagnetisch. Es beeinflusst das MR-Signal einmal mit einem Relaxationseffekt (Verkürzung in T1 und T2) und zum anderen mit einem Suszeptibilitätseffekt (Verkürzung bei T<sub>2</sub>\* durch Magnetfeldinhomogenitäten).

Meine Auswertungen bezüglich der Aussage, bei welchen Patienten ein „PWI/DWI mismatch“ vorliegt, wurden von dem Radiologen der Arbeitsgruppe kontrolliert.

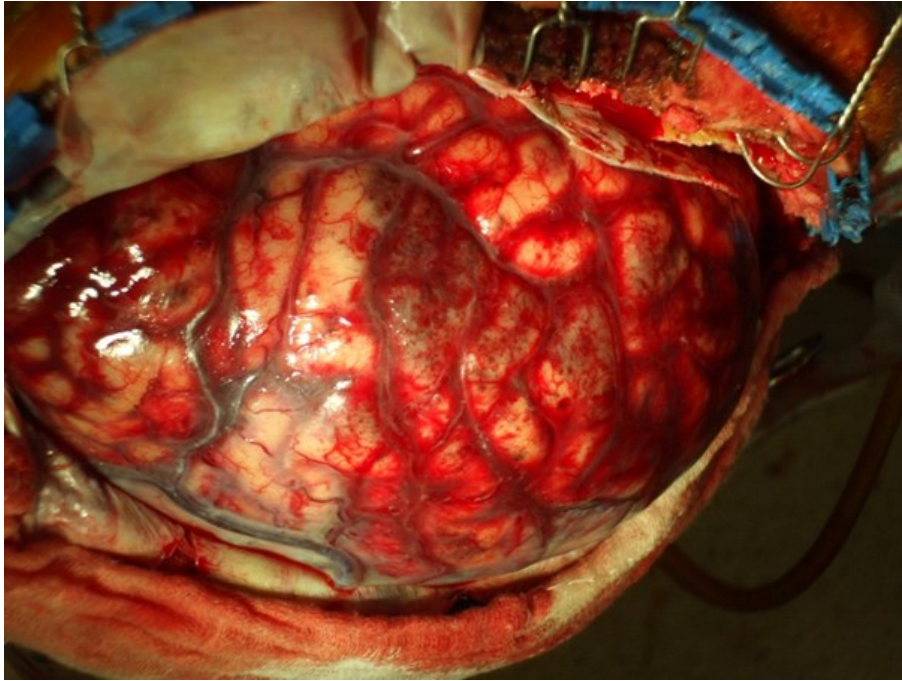
## 2.4 Operationsplanung

### 2.4.1 Hemikraniektomie

Durch das ischämisch geschwollene Infarktareal und der damit verbundenen raumfordernden Wirkung kann es zu einem Parenchymshift kommen. Dieser führt zu einer axialen Hirnstammkompression und kann in fortgeschrittenen Stadien zu einer Herniation führen. Dies kann durch eine großflächige Dekompression mit Hilfe der Hemikraniektomie verhindert werden.

Bei dem operativen Vorgehen einer dekompressiven Hemikraniektomie wird von dem Studienarzt ein mindestens 14 cm großer Knochendeckel entfernt. Anschließend wird die Dura mater eröffnet (Abb. 5).





**Abb. 5 Hemikraniektomie eines malignen Schlaganfalls**

Intraoperatives Foto einer dekompressiven Hemikraniektomie bei malignem Mediainfarkt. Die Infarktgrenze ist nicht zu erkennen.

Da die Infarktgrenze während der Operation nicht zu erkennen ist, wurden folgende Techniken für die präzise Sondenplatzierung im Abstand von 5 und 15 mm neben der Infarktgrenze von den an der Studie beteiligten Studienärzten intraoperativ verwendet:

- Neuronavigation
- MRT-Oberflächenkartierung
- Laser Speckle Contrast Analysis (LASCA)

### 2.4.2 Neuronavigation

Grundlage für die Neuronavigation (BrainLab VectorVision; BrainLab; Feldkirchen, Deutschland) bildet der Datensatz des MRTs. Diese werden im Navigationscomputer gespeichert (Abb. 6) und mit der Lage des Patienten auf dem Operationstisch in Deckung gebracht. Normalerweise wird die Neuronavigation zur exakten Lokalisation von Tumoren während einer Operation zum Einsatz gebracht. Dieses Verfahren wurde angewendet, um intraoperativ die Infarktgrenze anhand der DWI-Sequenz markieren zu können.



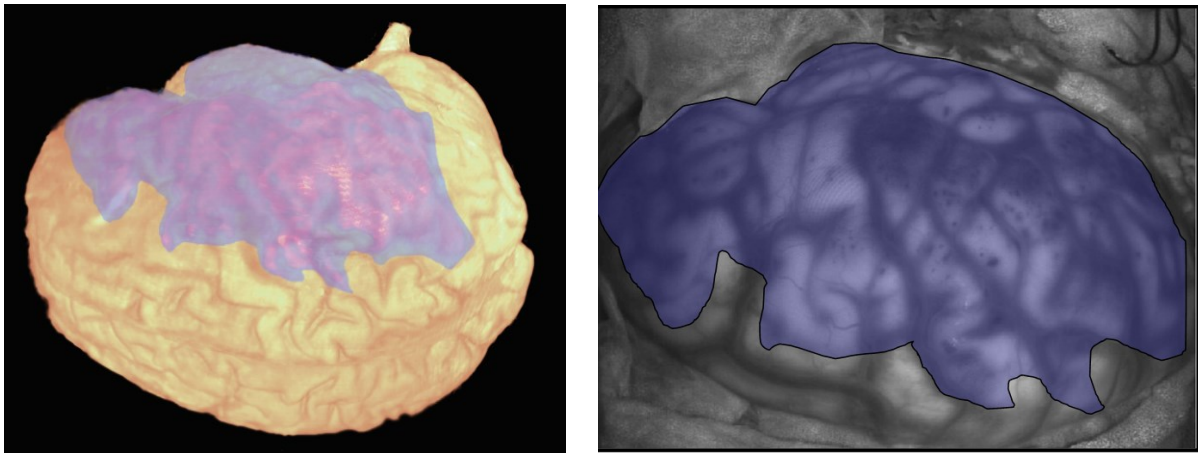
[www.brainlab.com/product/item/cranial-navigation-application](http://www.brainlab.com/product/item/cranial-navigation-application)

**Abb. 6 BrainLab Neuronavigationssystem Curve**

Navigationssystem zur intraoperativen Bestimmung der Infarktgrenze.

### 2.4.3 MRT-Oberflächenkartierung

Da es nach Öffnung der Dura zu einer Verschiebung der Gehirnhemisphären kommen kann, kann sich die Neuronavigation aufgrund dieses spontanen „Brainshifts“ verschieben. Daher wurde die Infarktgrenze zusätzlich mittels einer MRT-Oberflächenkartierung anhand der einzelnen Gyri auf den operativen Situs übertragen und mit der Neuronavigation abgeglichen (Abb. 7). Dafür wurde die 3D MP-RAGE (*Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo Imaging*) Sequenz verwendet. Diese Sequenz basiert auf einer T1-Gewichtung und ist eine 3D Erweiterung der TurboFLASH (ultraschnellen Gradientenecho-Sequenz) Technik, mit der es möglich ist, pro Segment einen 3D-Datensatz zu bekommen.



**Abb. 7 MRT-Oberflächenkartierung**

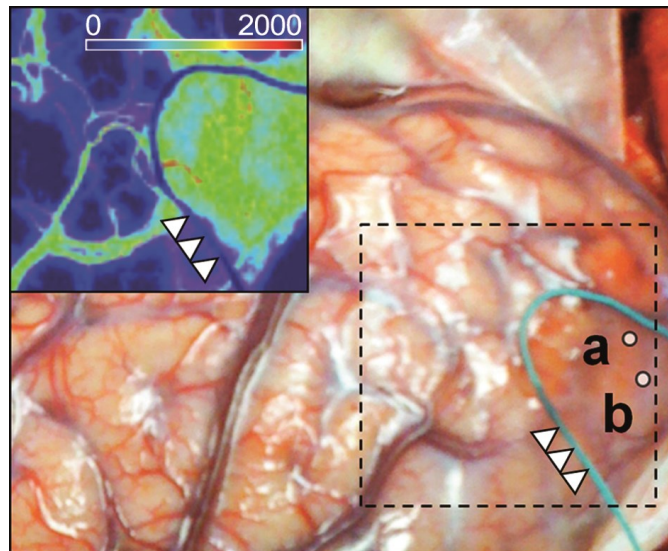
Oberflächenkartierung mittels Überlagerung von DWI und 3D MP-RAGE MRT-Sequenz zur Darstellung der Infarktgrenze auf der Kortexoberfläche. Danach erfolgt die Übertragung auf den operativen Situs.

### 2.4.4 Laser Speckle Contrast Analysis (LASCA)-Imaging

Die Laser-Doppler-Blutflussmessung ist ein Verfahren zur nicht-invasiven und kontinuierlichen Messung von regionalen Blutflussveränderungen [155, 156].

Die ersten Berichte zur Bestimmung des CBF mittels Laser stammen aus dem Jahr 1975 [157]. Laserlicht unterscheidet sich von normalem Licht aufgrund seiner Monochromie (bestimmte Wellenlänge und bestimmte Frequenz), der zeitlichen und räumlichen Kohärenz (Strahlung ist in Phase) und der Kollimation (gebündeltes Licht). Jeder Laser besitzt einen integrierten Detektor. Es wird ein Laserstrahl gesendet, welcher vom Ziel reflektiert und das rückgestreute Licht vom Sensor detektiert wird [157, 158]. Dabei wird das Licht an bewegenden Teilchen, in unserem Fall, den fließenden Blutkörperchen gestreut und in seiner Frequenz verschoben. Das ist der sogenannte Doppler-Effekt. Durch die Messung der Frequenzveränderung ist es möglich, eine Information über die Geschwindigkeit des Blutes zu bekommen.

Das LASCA-Imaging (MoorFLPI, Moor Instruments) ermöglicht intraoperativ, die zuvor mit Hilfe der Neuronavigation ermittelten Infarktgrenze mit dem regionalem CBF abzugleichen (Abb. 8).



**Abb. 8 Intraoperative Aufnahme vom linken frontalen Cortex**

Um die Infarktgrenze, welche mit der bildgebenden Neuronavigation dargestellt wurde, zu markieren, wurde ein Faden (weiße Pfeile) auf der kortikalen Oberfläche platziert. Ein Beispiel für die intraoperative Visualisierung aus dem Bereich der Infarktgrenze (gestricheltes Rechteck) zeigt die LASCA Aufnahme von dem kortikalem Blutfluss in der oberen linken Ecke. Die Mikrodialysensonden wurden in das kortikale Gewebe in einem Abstand von 5 mm (a) und 15 mm (b) zu der Infarktgrenze implantiert. Der Maßstab zeigt eine willkürliche Perfusionseinheit (CBF-Flux).

Nach Festlegung der Infarktgrenze konnte jeweils 5 und 15 mm neben der Infarktgrenze ein Mikrodialysekatheter vom Studienarzt im noch vitalen Periinfarktbereich eingesetzt werden. Die Platzierung erfolgte hierbei direkt subpial, um später Messungen in der grauen Substanz durchführen zu können.

Die intraoperativ aufgenommenen LASCA-Aufnahmen wurden von mir für die Charakterisierung der CSDs bezüglich ihrer räumlichen und zeitlichen Ausbreitung sowie der hämodynamischen Antwort verwendet. Die einzelnen Bilder des LASCA-Imagings wurden von mir zusätzlich für die Darstellung des Intrinsischen Optischen Signals ausgewertet.

### 2.5 Elektrokortikographie

Die Elektrokortikographie (ECoG) ist ein invasives diagnostisches Verfahren, bei der mittels einer flachen Streifenelektrode (6-contact platinum subdural ECoG recording strip; Ad-Tech Medical, Racine, WI, USA) kontinuierlich Spannungspotentiale direkt vom Kortex abgeleitet werden. Die Aufzeichnungen wurden mit Hilfe der LabChart Software 7.1 (ADInstruments;

Spechbach, Deutschland) aufgezeichnet und von mir ausgewertet. Mit Hilfe der abgleitenden Spannungspotentiale ist eine Analyse von CSDs möglich. Ein Nachweis von CSDs konnte bereits bei Patienten nach schwerem Schädel-Hirn Trauma, SAB und malignem Schlaganfall gezeigt werden [100-102].

Zwei ipsilaterale subdermale Platinnadel Elektroden (SpesMedica) dienten als Referenz und Erdung für die invasive, subdurale Aufnahme.

CSDs wurden definiert durch ein sequenzielles Auftreten von polyphasischen langsamen elektrokortikografischen Potentialänderungen in benachbarten Ableitungskanälen [107]. Die begleitende ECoG Depression wird durch eine rasche Reduktion der Aktivität in der Hochpass-gefilterten ECoG Amplitude definiert (unteres Frequenz Limit 0,5 Hz) [100, 107]. Die Dauer der Depressionsphase wird vom Beginn der Aktivitätsminderung bis zum Beginn der Erholungsphase gemessen [101]. Spreading Depolarizations, die während einer anhaltenden Depression auftreten, werden als Isoelektrische Spreading Depolarization (ISD) bezeichnet.

Das Integral der Power basiert auf einer Quadrierung des Signals, welches zusätzlich durch einen Bandpassfilter (0,5-40Hz) gefiltert wird.

Dieses mathematische Verfahren erzeugt eine geglättete Kurve zur visuellen Beurteilung der Veränderungen in der Power des AC- (Wechselstrom) ECoG. Dieses Verfahren ist zum Standard der Analyse von Depressionsphasen der SD geworden [101, 102, 104]. In jedem der fünf bipolaren Elektrokortikographie Kanäle (Elektrode 1-2, 2-3, 3-4, 4-5 und 5-6) wurde zu den auftretenden CSD die jeweils kürzeste und längste Depressionsdauer bestimmt.

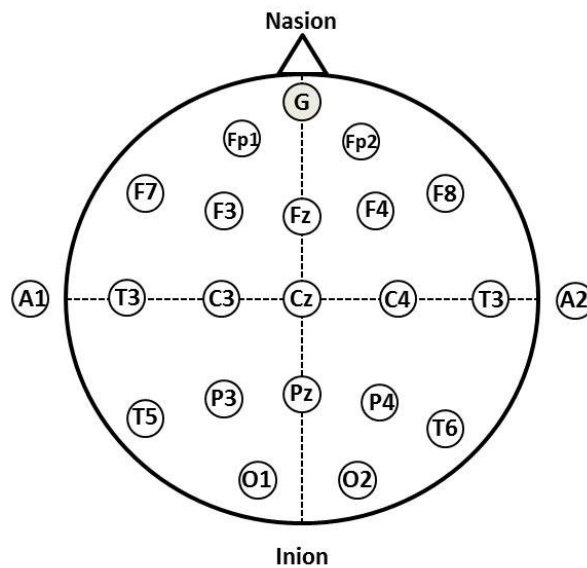
## 2.6 Elektroenzephalographie

Die Elektroenzephalographie (EEG) ist eine nicht-invasive Methode zur Bestimmung der neuronalen Aktivität und wurde für den Menschen erstmals 1929 von dem deutschen Psychiater Hans Berger beschrieben. Beim EEG, werden die durch Potentiale ausgelösten Spannungsveränderungen, verursacht von synaptischer Erregung in den Pyramidenzellen, registriert. Diese sogenannten postsynaptischen Potentiale können entweder als exzitatorisch postsynaptisches Potential (EPSP) oder inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP) bezeichnet werden. Durch solch ein postsynaptisches Potential kommt es zu einer

weitverbreitenden Ionenbewegung im Extrazellulärraum. Diese messbare Potentialdifferenz wird im EEG als kortikales Feldpotential bezeichnet.

DC/AC- (DC = Gleichstrom; AC = Wechselstrom) Elektrokortikographie Signale wurden durch einen GT205 Verstärker (ADInstruments, Spechbach, Deutschland) aufgezeichnet (Bandpass: 0,01 - 45 Hz, Abtastrate: 200 Hz) und an einen Powerlab 16/SP Analog/Digital-Wandler (ADInstruments, Spechbach, Deutschland) angeschlossen. Daten wurden aufgenommen und unter Verwendung der Software LabChart 7 (ADInstruments, Spechbach, Deutschland) und BrainVision Recorder 1.05 Software ausgewertet.

Ipsilateral zur Elektrokortikographiesonde wurden von mir 6 - 8 Oberflächen gesinterte Silber/Silberchlorid (Ag/AgCl) Elektroden (EasyCap) an frontalen, parietalen und temporalen Hirnregionen befestigt. Zusätzlich wurden 2 - 5 Elektroden kontralateral platziert. Die Anzahl der Aufzeichnungselektroden variierte von 8 bis 13 in Abhängigkeit von der für das neurochirurgische Verfahren rasierte Kopfhaut. Die Positionierung der Elektroden erfolgte von mir gemäß dem internationalen 10 - 20 Elektrodensystem [159] (Abb. 9). Die Referenzelektrode wurde ipsilateral zu der Elektrokortikographiesonde am Mastoid platziert. Eine Elektrode an der frontalen Mittellinie diente als Erdung. Die Elektroden wurden mit Collodion Kleber (Mavidon) angebracht. Es wurde für die Leitfähigkeit Elektroden-Gel (Abralys 2000 EasyCap) und Elektroden Creme (Synapse, Med-Tek) benutzt, um die Impedanz der Elektrode zu 55kV zu setzen und eine Langzeitstabilität des Signals zu gewährleisten mit minimalen Veränderungen im DC-Potential. Die EEG-Signale wurden unter Verwendung der BrainVision Recorder 1.05 Software mit dem BrainAmp Verstärker (Bandpass: 0 - 1000 Hz, Abtastrate: 2500 Hz) aufgezeichnet.



**Abb. 9 Internationales 10 - 20 Elektrodensystem des EEG**

Anordnung der Elektroden und Bezeichnung der einzelnen Elektrodenpositionen.

## 2.7 Mikrodialyse

Das Verfahren der invasiven Mikrodialyse wurde als erstes von Hillered et al. im Jahre 1990 [115] während einer Gehirnoperation benutzt. Die Mikrodialyse wird mittlerweile bei vielen Kopfverletzungen eingesetzt, um kontinuierliche Informationen über die physiologischen Parameter Glukose, Laktat, Pyruvat oder Glutamat zubekommen.

Das Prinzip beruht auf einem Konzentrationsgefälle mit einer dadurch verursachten Diffusion von Molekülen. Die verwendeten Mikrodialysekatheter besitzen eine semi-permeable Membran, welche eine solche Diffusion zwischen dem Extrazellulärraum und der Perfusionsflüssigkeit innerhalb des Katheters zulässt. Die Porengröße der verwendeten Mikrodialysekatheter betrug 100 kDa (CMA-Katheder 71; CMA Microdialysis, Stockholm, Schweden).

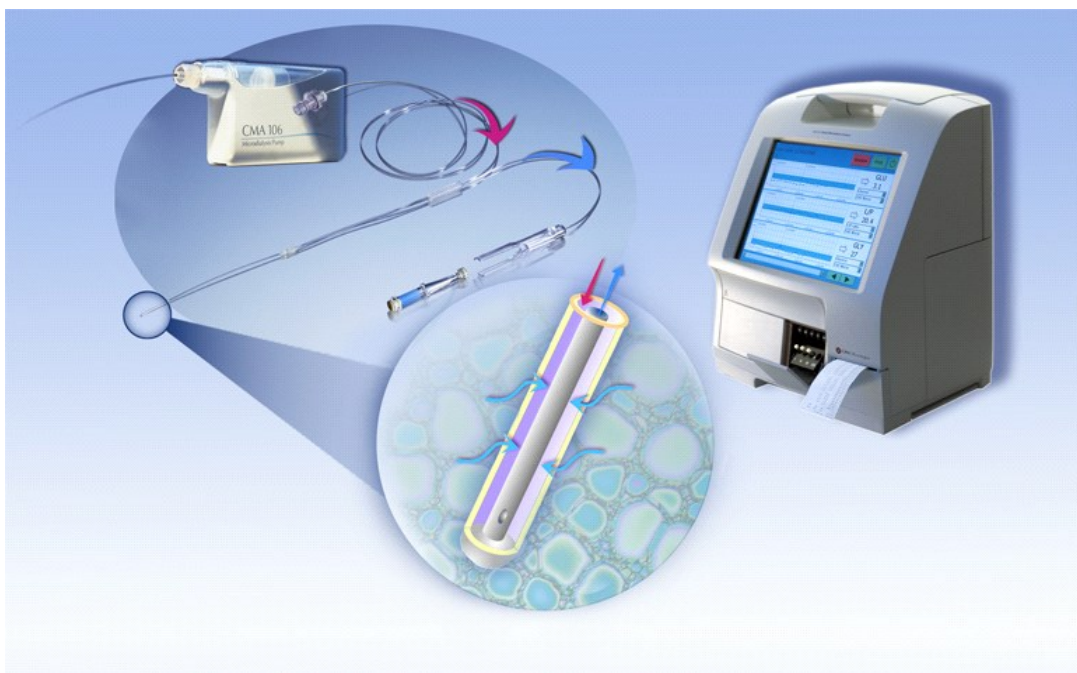
Die beiden Mikrodialysekatheter wurden 5 und 15 mm neben der Infarktgrenze im noch vitalen Periinfarktgebiet platziert. Über eine Pumpe (CMA 107; CMA Microdialysis, Stockholm, Schweden) wurden diese kontinuierlich mit physiologischer Lösung (Perfusions Fluid CNS:  $\text{Na}^+$  147 mmol/L, KCl 2,7 mmol/L,  $\text{CaCl}_2$  1,2 mmol/L,  $\text{MgCl}_2$  0,85 mmol/L) gespült und so der Konzentrationsgradient aufrechterhalten. Da das gewonnene Mikrodialysat die Konzentrationen im Gehirngewebe widerspiegeln soll, ist für den optimalen Austausch



von Molekülen eine Perfusionsrate von 0,3 – 2,0 µl/min notwendig, damit genügend Zeit für die Diffusion der Moleküle vorhanden ist.

Das in den speziellen Behältern, den Mikrovials, gesammelte Mikrodialysat wurde in definierten Zeitabständen manuell ausgetauscht und in der Analyseeinheit (CMA 600; CMA Microdialysis, Stockholm, Schweden) enzymatisch-photometrischen analysiert. Mittels der installierten Software (ICU-Pilotâ; CMA Microdialysis, Stockholm, Schweden) wurden die Daten auf dem Laptop (Samsung; R60plus) dargestellt und ausgewertet.

Die Überwachung der Standard-Mikrodialyse am Patienten, die Vorbereitungen, die Lagerung und Qualitätssicherung der Proben sowie die Auswertungen wurden von mir durchgeführt.



<http://www.microdialysis.se/the-company/images-to-download>

**Abb. 10 System der Standard-Mikrodialyse**

Gezeigt sind die Analyseeinheit und der Katheter mit Pumpe. Die Vergrößerung stellt die Diffusionseigenschaften des Katheters dar.

Für die Studie lag mein Interesse bei den Veränderungen in den Konzentrationen von Glukose, Laktat, Pyruvat und Glutamat.

Die Gruppen von Schulz und Reinstrup haben im Jahre 2000 [160, 161] in einer Studie mit einer größeren Population die Referenzwerte für die Metabolite Glukose, Laktat, Pyruvat, den L/P-Quotienten und für Glutamat bestimmt. Für die Analyse habe ich mich an diesen Werten orientiert. Die Werte sind in Tabelle 5 dargestellt.



**Tabelle 5: Referenzwerte der zerebralen Mikrodialyse**

Metabolit	Schwellenwert	Autor
Glukose	1,7±0,9 mmol/L	Reinstrup et al., 2000
	2,12±0,15 mmol/L	Schulz et al., 2000
Laktat	2,9±0,9 mmol/L	Reinstrup et al., 2000
	3,06±0,32 mmol/L	Schulz et al., 2000
Pyruvat	166±47 µmol/L	Reinstrup et al., 2000
	151±12 µmol/L	Schulz et al., 2000
L/P Quotient	23±4	Reinstrup et al., 2000
	19,3±1,7	Schulz et al., 2000
Glutamat	16±16 µmol/L	Reinstrup et al., 2000
	14,0±3,3 µmol/L	Schulz et al., 2000

Schwellenwertangaben für die Metabolite Glukose, Laktat, Pyruvat, den L/P-Quotienten und für Glutamat.

## 2.8 Hochfrequenz-Mikrodialyse

Mit der Hochfrequenz-Mikrodialyse können Konzentrationsveränderungen von Glukose und Laktat kontinuierlich beobachtet werden. Dieses duale System für die klinische Verwendung wurde 2002 von Jones et al. [135] entwickelt und basiert auf dem Enzymnachweisverfahren in einem Fließsystem von Boutelle et al. [136].

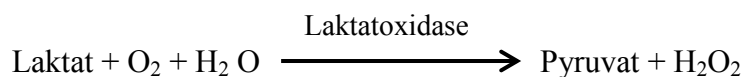
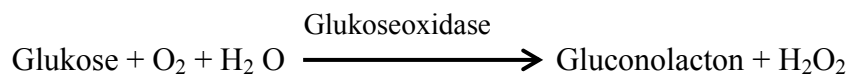
Benutzt wurden zur Analyse der Konzentrationsveränderungen amperometrische Enzym-Elektroden bei denen der Elektrodentransfer zwischen Enzym und der Elektrode über einen Mediator läuft. In diesem System wurde als Mediator das Redoxpaar Ferrocen/Ferricium in einer Pufferlösung (pH-Wert 7,0) eingesetzt, welche von einer HPLC Pumpe (Rheos 2000; Flux Instruments, Basel, Schweiz) mit einer Geschwindigkeit von 140µl/min durch das gesamte System gepumpt wird.

Der eingesetzte Mikrodialysenkatheter ist an eine Pumpe angeschlossen, welche mit einer Perfusionslösung (Perfusion Fluid CNS: NaCl 147 mmol/L; KCl 2,7 mmol/L; CaCl<sub>2</sub> 1,2 mmol/L; MgCl<sub>2</sub> 0,85mmol/L; CMA Microdialysis, Stockholm, Schweden) in einer Geschwindigkeit von 2µl/min gespült wird. Das gewonnene zerebrale Mikrodialysat wird über ein Splitventil an ein Laktatenzymbett und ein Glukoseenzymbett weitergeleitet. Dieses Splitventil schaltet alle 30 Sekunden zwischen diesen beiden Enzymbetten um und macht so eine kontinuierliche Messung der Konzentrationsveränderungen von Laktat und Glukose im 30 Sekunden Intervall möglich (Abb. 11). Die Enzymbetten bestehen aus zwei Membranen, welche zum einen mit einer Glukose- oder Laktatoxidase und zum anderen mit der

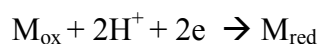
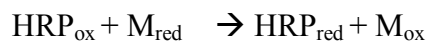
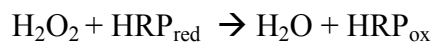
Meerrettichperoxidase belegt sind. Durch die Umsetzung von Glukose und Laktat, durch die jeweilige Oxidase, entsteht  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

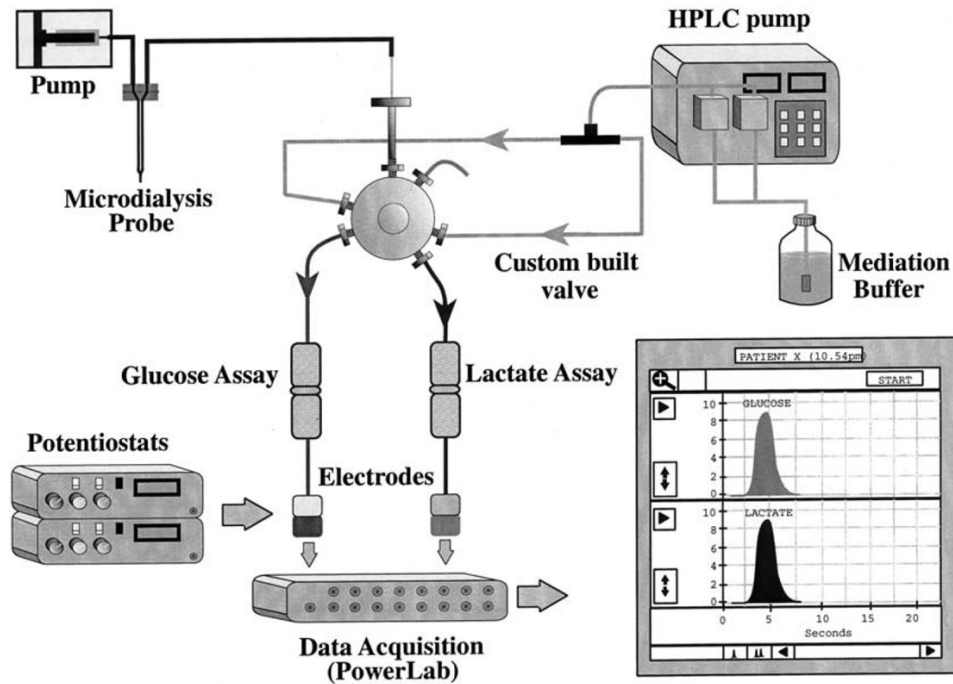
Die Meerrettichperoxidase (*horseradish peroxidase*, HRP) ist eine Peroxidase, die eine Oxidation mit Hilfe von Peroxiden ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) katalysiert. Das entstandene  $\text{H}_2\text{O}_2$  reduziert die HRP. Danach wird die reduzierte HRP mit Hilfe des Mediators (M) Ferrocen regeneriert. Ferrocen wird in dieser enzymatischen Reaktion oxidiert und es entstehen Ferricinium Ionen, welche durch Reduktion an der Kohlenstoffelektrode (Unijet Working Elektrode; BAS Inc; West Lafayette, USA) erkannt werden. Diese Reduktion ist proportional zur Glukose- oder Laktatkonzentration.

Die folgenden Formeln erklären die Reaktion:



### Oxidationsreaktion durch HRP:





Jones et al. / Journal of Electroanalytical Chemistry (2002)

#### Abb. 11 Systemische Darstellung der Hochfrequenz-Mikrodialyse

Gezeigt ist der Aufbau der einzelnen Komponenten der Hochfrequenz-Mikrodialyse, welche für das kontinuierliche Messen der Konzentrationsveränderungen von Glukose und Laktat notwendig sind.

Die Datenanalyse wird mittels AD Wandler (Powerlab 16/SP; ADInstruments, Spechbach, Deutschland) auf einem Laptop (Dell, Latitude) gespeichert. Die detektierten Glukose- und Laktatkonzentration werden mit Hilfe der LabChart-Software (LabChart 7; ADInstruments, Spechbach, Deutschland) in Form von Peaks wiedergegeben.

Die Durchführung der Hochfrequenz-Mikrodialyse am Patientenbett, die Organisation, die Vorbereitung aller notwendigen Materialien sowie die Überprüfung der Signale und die der parallelen Aufzeichnung von ECoG, Sauerstoff, Blutfluss, etc. wurde von mir bei diesen Patienten überwacht und kontrolliert.

### 2.8.1 Verwendete Materialien

#### Ferrocen-Puffer:

##### Reagenzien:

- Ferrocenecarboxyl Acid (Fluka)
- Sodium Chloride (Sigma-Aldrich Chemie GmbH)
- Ethylendiamintetraacetat (Sigma-Aldrich Chemie GmbH)
- Natriumcitrat (Sigma-Aldrich Chemie GmbH)
- Membranen 47mm-Anodisc (0,1µm; 0,02µm Porengröße) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH)
- ProClin (Sigma-Aldrich Chemie GmbH)

Der angesetzte Puffer wird 2 - 3 Stunden gerührt und danach 2-mal mit einer Membran der Porengröße 0,1µm und danach einmal mit einer Membran mit einer Porengröße 0,02µm gefiltert. Der Ferrocen-Puffer muss bei 4°C gelagert werden ist für 6 - 8 Wochen haltbar.

#### Enzym-Standards:

Die Glukose/Laktat-Standards wurden für Kalibrierung manuell mit 10µl in das System gegeben in den Ansätzen von 0,25mmol/L, 0,5mmol/L, 0,75mmol/L, 1,0mmol/L und 2,0mmol/L.

##### Enzyme:

- D (+) Glucose (Sigma-Aldrich Chemie GmbH)
- Sodium L-Lactate (Sigma-Aldrich Chemie GmbH)

### Enzymbetten:

#### Enzyme:

- Glukoseoxidase (Sigma Aldrich GmbH)
- Laktatoxidase (Sigma Aldrich GmbH)
- Meerrettichperoxidase (Sigma Aldrich GmbH)
- Millipore Membranen (Millipore)

Zusammengesetzte Glukose- und Laktatenzymbetten müssen vor Gebrauch im Ferrocen-Puffer bei 4°C gelagert werden.

## 2.9 Statistik

Zur Berechnung der metabolischen Veränderungen wurde die graphische Darstellung und die statistische Berechnung von mir mit Sigmaplot 11.0 durchgeführt. Der Signifikanztest erfolgte mit der Two way Repeated Measures ANOVA (*Analysis of Variance*) mit subsequentem Paarvergleich der Mittelwerte mittels Fisher's – Least Significant Different (LSD) Test.

Für die Statistik der gemessenen CSDs im EEG wurden der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und der Spearman Rankkorrelationskoeffizient durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

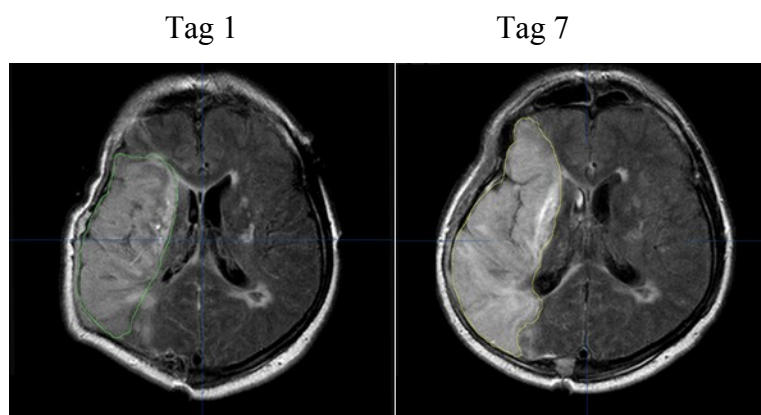
#### 3.1 Infarktprogression

Die Infarktprogression ist eine der folgenschwersten Komplikationen, die beim Schlaganfall auftreten kann.

Zusätzlich zu der Reduktion des Blutflusses gibt es weitere Faktoren, die an einer Infarktprogression beteiligt sein können. Neben den CSDs wird die Exzitotoxizität und metabolische Veränderungen als Hauptursache diskutiert [16, 162]. Es konnte gezeigt werden, dass das Auftreten und die kumulative Dauer einer CSD mit der Infarktgröße [91, 92] und der Dynamik des Infarktwachstums korreliert [93]. Das Auftreten dieser sekundären Mechanismen ist hierbei teilweise eng an den CBF gekoppelt.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte ich bei insgesamt 45 Patienten mit einem malignen Schlaganfall berechnen, ob eine Infarktprogression vorlag. Dafür wurde das Infarktvolumen mittels der DWI- und FLAIR-Sequenzen von den MRT-Aufnahmen an den Tagen 1 und 7 berechnet und anhand dessen die Infarktprogression bestimmt.

Das mittlere Alter lag bei  $56 \pm 11$  Jahre und 28 (62%) der Patienten waren männlich. Bei 25 (55%) Patienten trat der Schlaganfall auf der rechten Hemisphäre auf. Das initiale postoperative Infarktvolumen betrug  $352 \pm 124 \text{ cm}^3$  und die Schwellung lag bei  $19 \pm 9 \text{ cm}^3$ . Bei 22 (49%) Patienten kam es zu einer Infarktprogression. Die mittlere Infarktprogression bei diesen Patienten lag bei  $32 \pm 38 \text{ cm}^3$ . Ein Beispiel für eine Infarktprogression ist in Abbildung 12 dargestellt.



**Abb. 12 Infarktprogression**

Postoperative MRT-Aufnahmen von einem Patienten mit rechtseitigem malignen Schlaganfall an Tag 1 und Tag 7. Das zweite MRT an Tag 7 zeigt eine deutliche Infarktprogression.

### 3.2 Detektion von CSDs durch intraoperatives Einsetzen des LASCA-Imagings

CSDs können anhand deutlicher Ionen- und pH-Wert-Änderungen, Depression der neuronalen Aktivität, Veränderungen im CBF und des IOS detektiert und charakterisiert werden [33, 77, 79, 99, 163]. Durch intraoperatives Einsetzen des LASCA-Imagings ist es möglich, die Messung der CSD-induzierten hämodynamischen Antworten in einer hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung zu analysieren.

In dieser ersten Substudie war es mir möglich, durch das intraoperative eingesetzte LASCA-Imaging die Ausbreitung von CSD und die Kopplung an den zerebralen Blutfluss zu untersuchen. Bei 20 Patienten mit einem malignen Schlaganfall wurde intraoperativ das LASCA-Imaging für 20 Minuten angewendet, um CSDs zu detektieren. Bei 7 Patienten konnte innerhalb dieser intraoperativen Beobachtungsperiode CSDs aufgezeichnet werden. Charakterisiert wurden von mir ihre räumliche und zeitliche Ausbreitung, die hämodynamische Antwort und die IOS Veränderungen. Postoperativ wurden die CSDs mit Hilfe der subduralen ECoG Streifenelektrode aufgezeichnet und von mir ausgewertet. Die Beurteilung der Infarktprogression erfolgte, wie unter 2.3 beschrieben, mit der Auswertung der MRT-Aufnahmen an Tag 1 und 7 postoperativ. Ausführliche Daten sind in Tabelle 6 aufgeführt.

**Tabelle 6: Zusammenfassung der Demographischen, klinischen und postoperativen Monitoring-Daten der ersten Substudie**

Patient Nr.	Alter, Geschlecht	Initialer GCS, mNIHSS	Infarkt-lokalisation	Initiales Infarkt-volumen (cm <sup>3</sup> )	Infarkt-pro-gression (cm <sup>3</sup> )	Dauer vom Onset zur Operation (h)	Dauer der ECoG Auf-zeichnung (h)	Anzahl der CSDs	Anteil der ISDs	ECoG Depressionszeit (min)	eGOS
1	62, m	13,16	linke MCA	310	27	21	122	11	11	123	1
2	64, m	13,18	rechte MCA	294	48	19	131	0	0	0	4
3	43, w	14,18	rechte MCA	218	28	43	149	59	0	577	6
4	72, w	10,22	linke MCA+ ACA	305	12	29	156	233	0	1487	3
5	69, w	11,2	linke MCA	161	0	24	150	43	7	1121	4
6	74, w	12,24	rechte MCA+ ACA	363	0	32	164	45	1	489	1
7	49, m	13,23	rechte MCA	316	37	12	123	0	0	0	3

m = männlich; w = weiblich; GCS = Glasgow Coma Scale; mNIHSS = Modified National Institutes of Health Stroke Scale; MCA = Arteria Cerebri Media; ACA= Arteria Cerebri Anterior; ECoG = Elektrokortikographie; CSDs = Cortical Spreading Depolarizations; ISDs = CSDs mit isoelektrischer Hintergrund Aktivität; eGOS =

Extended Glasgow Outcome Scale; 1 = Tod; 3 = Schwere Behinderung: unteres Niveau; 4 = Schwere Behinderung: oberes Niveau; 6 = Gute Erholung: oberes Niveau

### 3.2.1 Zeitliche und räumliche Ausbreitung der CSDs anhand von CBF und IOS

#### 3.2.1.1 Charakterisierung der Ausbreitung von CSDs im Periinfarktgewebe

Innerhalb der 20-minütigen Beobachtungsperiode konnte ich bei 7 von 20 Patienten 19 CSDs detektieren. 13 dieser CSDs waren mit einem Blutflussanstieg, 2 mit einer biphasischen Blutflussantwort und 4 mit einer inversen Blutflussantwort gekoppelt. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit lag zwischen 1,7 und 9,2 mm/min. Die Ausbreitungsfläche betrug zwischen 0,1 und 4,8 cm<sup>2</sup>.

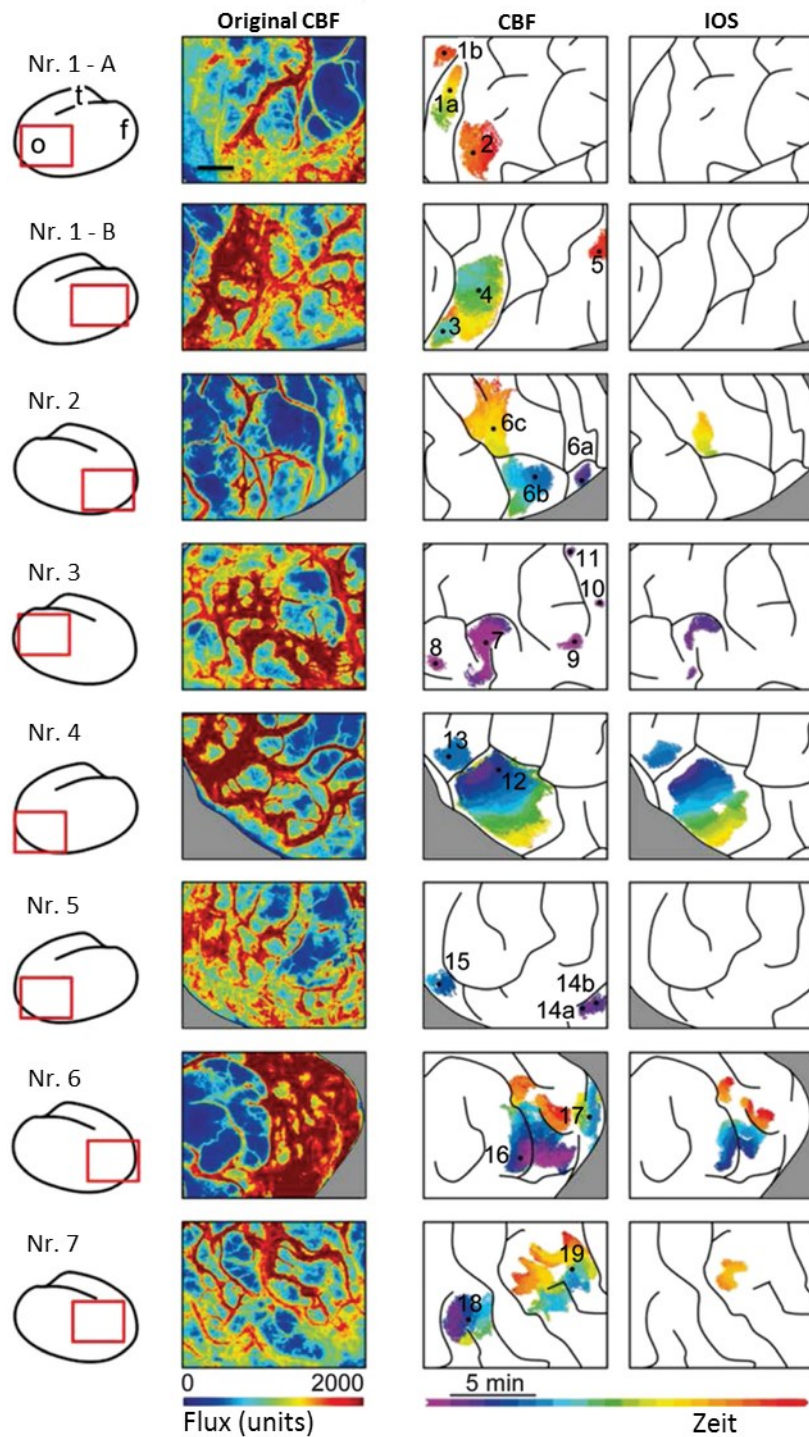
Die gemittelte Zeit vom Beginn des Infarkts bis zur Operation betrug 26,61 Stunden. Bei 7 von 20 Patienten (35%) wurden insgesamt 19 CSDs detektiert, wobei 5 CSDs in einem einzigen Patienten aufgezeichnet worden sind. Zwei CSDs (CSD Nr. 1 und 6) kreuzten ein oder zwei Gyri, während alle anderen auf einem Gyrus verliefen. Die CSD Ausbreitung reichte von 0,1 bis 4,8 cm<sup>2</sup> mit einer mittleren Ausbreitung von 0,9 cm<sup>2</sup> pro CSD. Die mediane Gesamtfläche aller CSDs betrug 3,7 cm<sup>2</sup> pro Patient (Bereich 0,8 - 5,7 cm<sup>2</sup>). Die mittlere Ausbreitungsgeschwindigkeit betrug 4,2 mm/min in einem Bereich von 1,7 bis 9,2 mm/min. Die Geschwindigkeit und Fläche jeder CSD sind in Tabelle 7 detailliert dargestellt. Die zeitliche Ausbreitung der CSDs über den Cortex während der 20-minütigen Messperiode ist in Abbildung 13 dargestellt. Eine CSD Ausbreitung endete entweder an einem prominenten Sulcus (siehe Abbildung 13, CSD Nr. 6b), bei ischämischen Gewebe (siehe Abbildung 13, Patient 6), in Bereichen über die eine vorherige hypoämische CSD propagierte (Abbildung 13, CSD Nr. 4 mit CSD Nr. 3 als vorherige CSD mit hypoämischer Antwort) oder bei großen pialen Gefäßen. In einigen Fällen konnte keine offensichtliche Ursache identifiziert werden.



**Tabelle 7: Zusammenfassung der charakterisierten intraoperativen gemessenen CSDs bei 7 Patienten**

Patient Nr.	CSD Nr.	Typ	Basis CBF Units	Geschwindigkeit mm/min	Ausbreitung cm <sup>2</sup>	Höchstwert % Δ	Plateau % Δ
1	1a	I	906	(7,2)	0,8	46	–
	1b	I	865	(2,7)	0,3	21	–
	2	I <sup>a</sup>	1113	5,5	1,3	65	–
	3	V	1716	(8,3)	0,4	–	-56
	4	II	1209	3,8	2,6	97	24
	5	I <sup>a</sup>	738	(5,3)	0,3	52	–
2	6a	III	606	(3,6)	0,2	25	19
	6b	I	660	5,6	1,5	100	–
	6c	II	765	4,6	1,9	117	71
3	7	I <sup>b</sup>	2100	4,2	1,3	56	–
	8	I <sup>b</sup>	1275	(2,3)	0,2	25	–
	9	IV <sup>b</sup>	2026	(1,8)	0,2	-23	–
	10	IV <sup>b</sup>	1299	(5,7)	0,1	-13	–
	11	IV	910	(2,3)	0,1	-13	–
4	12	I	1963	3,8	4,8	26	–
	13	II	779	(6,4)	0,7	83	40
5	14a	V	3244	(9,2)	0,1	–	-34
	14b	II	1827	(3,2)	0,2	71	15
	15	I	2502	(4,1)	0,5	37	–
6	16	II	1490	3	3,6	63	10
	17	II	2098	(6,7)	0,9	24	9
7	18	II	815	5	1,7	85	25
	19	I	544	1,7	2	44	–

CBF = Zerebraler Blutfluss; CSD = Cortical Spreading Depolarization; Typ I-V = (I) vorübergehende Hyperämie, (II) vorübergehende Hyperämie mit anschließendem Plateau, (III) biphasische Antwort (IV) vorübergehende Minderdurchblutung, (V) dauerhafte Minderdurchblutung; I<sup>a</sup> = Aufnahme wurde vor dem Ende der CSD gestoppt. Aufgrund dessen kann ein späteres Plateau nicht ausgeschlossen werden. I<sup>b</sup>, IV<sup>b</sup> = Start der Aufnahme bei bereits vorhandener CSD. Die Geschwindigkeiten in Bereichen unter 1cm<sup>3</sup> waren technisch schwierig zu ermitteln und sind deshalb in Klammern angegeben.



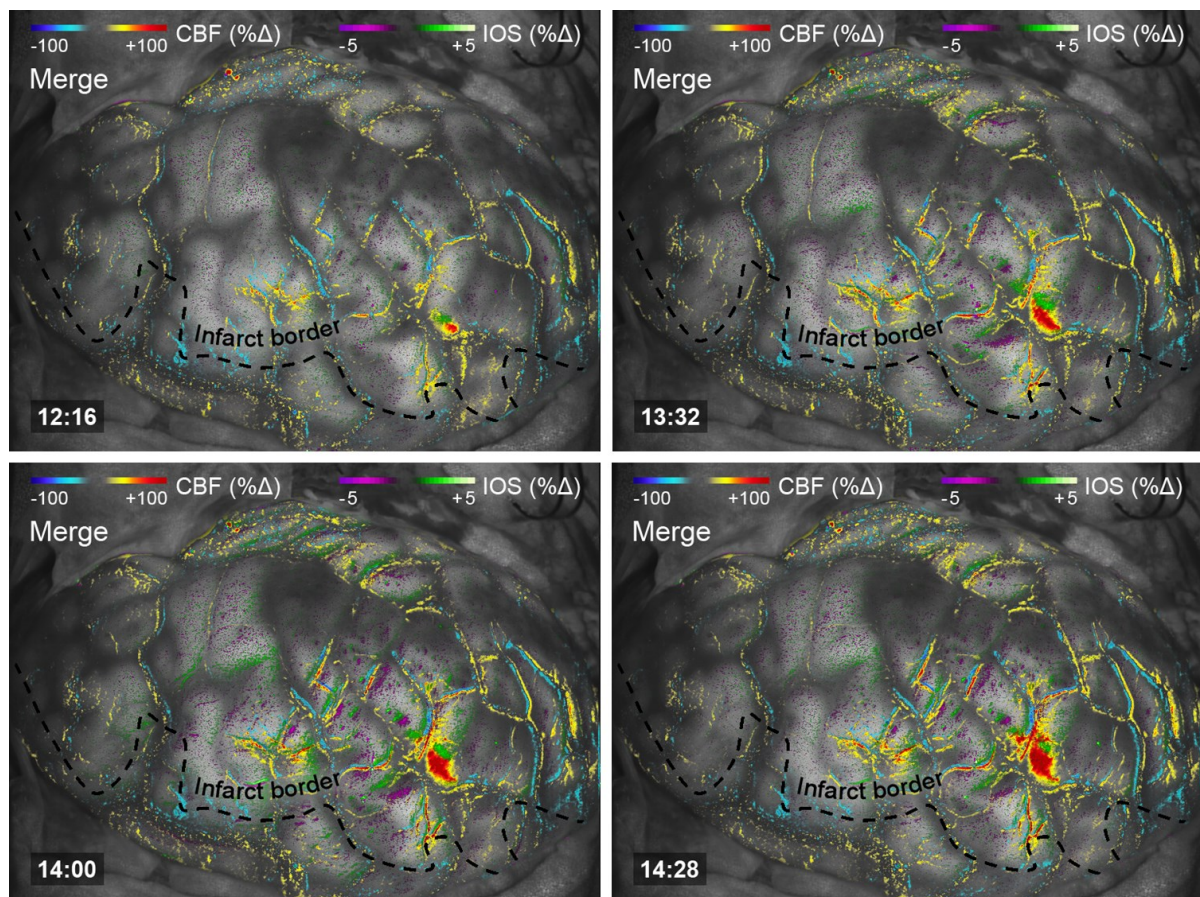
**Abb. 13 Zeitliche und räumliche Ausbreitung von CBF und IOS**

Linke Seite zeigt eine schematische Zeichnung zur anatomischen Ausrichtung (f = frontal, t = temporal, o = okzipital). Die vergrößerte Region ist mit einem roten Quadrat markiert. Patient 1 hatte mehrere räumlich verteilte CSDs, daher sind 2 Regionen dargestellt (A und B). Abbildungen auf der linken Seite zeigen den intraoperativ aufgenommen originalen zerebralen Blutfluss. Die Skala zeigt Flusswerte (Flux units), wobei blau eine Minderdurchblutung (ischämisches Gewebe) und rot gut durchblutetes Gewebe anzeigt. Regionen außerhalb des Kortexes sind in grau dargestellt. Auf der rechten Seite der Abbildung sind der zerebrale Blutfluss (CBF) mit der hämodynamischen Antwort auf die CSDs und das intrinsische optische Signal (IOS) dargestellt. Die Zahlen 1 bis 19 kennzeichnen die aufgetretenen CSDs. Der Maßstab markiert 10 mm und gilt für alle dargestellten Regionen. Die Zeitskala ist in Farben angegeben und entspricht 20 Minuten. Jede Minute ist einem anderen Farbton zugeordnet. CSDs die über mehrere Gyri gelaufen sind wurden in a, b, und c unterteilt.

CSD Nr. 14 wurde in A und B unterteilt, da zwei unterschiedliche hämodynamische Antworten innerhalb desselben Gyri vorhanden waren.

### 3.2.1.2 Charakterisierung mit Hilfe des Intrinsischen Optischen Signals

Das Aufzeichnen des kortikalen Intrinsischen Optischen Signals (IOS) kann genutzt werden, um eine räumlich-zeitliche Ausbreitung von CSD in einer hohen Auflösung zu visualisieren [99]. Abbildung 13 zeigt auf der rechten Seite die Ausbreitung der IOS Veränderung. Die IOS Veränderungen bei den Patienten Nr. 2 und 7 stellten sich in einem Anstieg der Intensität dar, während die Veränderungen bei Patienten Nr. 3, 4 und 6 durch eine Abnahme der Intensität gekennzeichnet waren. Ich konnte bei den Aufnahmen feststellen, dass die IOS Veränderung als schmales Band vor der CSD induzierten Blutflusswelle herläuft (Abb. 14). Zusätzlich war festzustellen, dass nicht jede CSD mit einer IOS Veränderungen assoziiert ist.



**Abb. 14 Videoausschnitt der zeitlichen und räumlichen Ausbreitung von CBF und IOS**

Zu sehen sind 4 Bildausschnitte aus der 20 minutigen intraoperativen Beobachtungsperiode von Patient Nr. 2. Die IOS Veränderungen läuft in einem schmalen Band vor der CSD induzierten CBF Veränderung. Das vollständige Video ist in unser Publikation [164] zusehen.

### 3.2.2 Hämodynamische Antwort auf CSDs

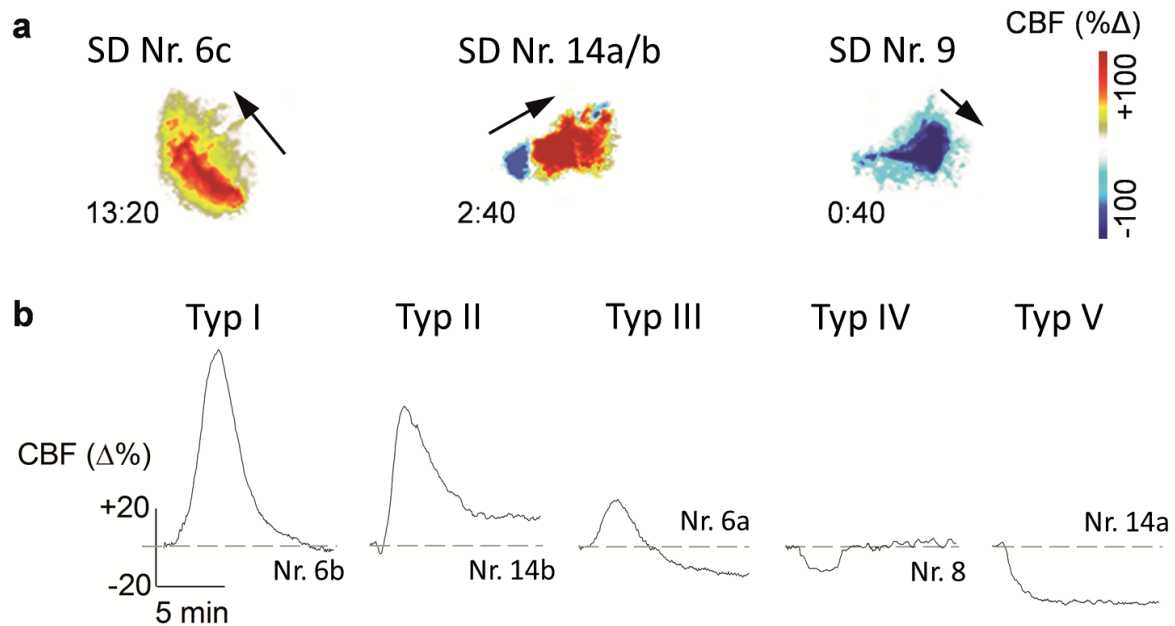
Zur Wiederherstellung der Ionenhomöostase ist eine CSD normalerweise an eine Hyperämie gekoppelt. Im geschädigten Gewebe hingegen, wie bei Patienten mit einem malignen Schlaganfall, ist eine CSD mit einer Hypoperfusion (inverse Kopplung) vergesellschaftet.

In diesem Fall, abgesehen von CSD Nr. 14, beginnen alle CSDs entweder mit einem monophasischen Anstieg oder mit einem monophasischen Rückgang vom CBF. Die hämodynamische Antwort bei der CSD Nr. 14 wechselt bei der Ausbreitung über den Cortex von einer Hypoperfusion zu einer Hyperperfusion (Abb. 13). In diesem Zusammenhang konnte ich fünf verschiedene hämodynamische Antworten beobachten: eine temporäre Hyperperfusion mit einem Rückgang zum Ausgangswert (Typ I), eine Hyperperfusion mit anschließendem positiven Plateau (Typ II), eine Hyperperfusion mit anschließender Hypovolämie (Typ III), eine vorübergehende Hypoperfusion mit Erholung zum Ausgangswert (Typ IV) und eine dauerhafte Hypoperfusion (Typ V) (Abb. 15).

Aufgrund des Beobachtungszeitfensters von 20 Minuten wurde die LASCA Aufnahme vor Beendigung von CSD Nr. 2 und 5 bei Patient Nr. 1 beendet. Daher kann bei beiden CSDs ein Plateau nicht ausgeschlossen werden. Im Gegensatz dazu waren beim Aufzeichnungsstart die CSDs Nr. 7 bis 10 schon vorhanden, so dass eine vorangegangene hyperämische oder hypoämische Antwort nicht ausgeschlossen werden kann. Die Blutflussantworten von allen 19 CSDs sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Eine Typ I Antwort (kurzeitige Erhöhung) konnte bei 10 CSDs beobachtet werden und die Ausbreitungsfläche betrug für alle Patienten insgesamt 13,0 cm<sup>2</sup>. Typ II (Erhöhung mit anschließendem Plateau) konnte bei 7 CSDs beobachtet werden und die Gesamtfläche betrug 11,6 cm<sup>2</sup>. Nur einmal kam die biphasische Typ III Antwort (Hyperperfusion mit anschließender Hypovolämie) mit einer Ausbreitungsfläche von 0,2 cm<sup>2</sup> vor. Eine temporäre Hypoperfusionsantwort (Typ IV) konnte 3-mal aufgezeichnet werden und zeigte eine Gesamtfläche von 0,4 cm<sup>2</sup>. Eine dauerhafte Hypoperfusion (Typ V) trat 2-mal mit einer Ausbreitungsfläche von insgesamt 0,5 cm<sup>2</sup> auf. Der gemittelte positive Höchstwert der hämodynamischen Antwort lag bei  $58 \pm 30\%$  gegenüber dem Ausgangswert (100%). Das positive Plateau lag bei  $28 \pm 22\%$ . Die hypoämische Antwort lag bei  $-16 \pm 6\%$  unter dem Ausgangswert und das negative Plateau bei  $-37 \pm 20\%$ . Weitere Details sind in Tabelle 7 aufgeführt.





**Abb. 15 Räumlicher und zeitlicher Verlauf der hämodynamischen Antwort auf CSDs**

**a)** Räumlicher Verlauf der hämodynamischen Antwort auf CSDs. Mit Ausnahme der CSD Nr. 14 wurden nur reine hypoämische oder hyperämische Blutflussveränderungen aufgezeichnet. Die Ausbreitungsrichtung der hämodynamischen Veränderungen ist durch den Pfeil markiert und der entsprechenden Messzeitpunkt in min:sec dargestellt. **b)** Zeitlicher Verlauf der hämodynamischen Antwort auf CSDs. Die beobachteten Blutflussveränderungen wurden in 5 Kategorien eingeteilt: (I) vorübergehende Hyperämie, (II) vorübergehende Hyperämie mit anschließendem Plateau, (III) biphasische Antwort (IV) vorübergehende Minderdurchblutung oder (V) dauerhafte Minderdurchblutung. Eine detaillierte Beschreibung der gesamten Blutflussveränderungen ist in Tabelle 7 angegeben. CBF = zerebraler Blutfluss.

### 3.2.3 Postoperative Überwachung und Infarktprogression

In dieser ersten Substudie lag die mittlere Zeitspanne zwischen Operation und Beginn der Aufzeichnung des ECoG bei  $5,5 \pm 3,7$  Stunden. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 149 Stunden pro Patient (122 - 164 Stunden). Bei 2 von 7 Patienten konnte in der postoperativen Phase keine weitere CSD aufgezeichnet werden. Bei den verbleibenden 5 Patienten konnten 391 CSDs mit einer mittleren Anzahl von  $78 \pm 88$  CSDs pro Patient detektiert werden. Davon waren 19 ISD. Die gesamte Depressionszeit der ECoG Aufzeichnung lag bei 3797 Minuten (mittlere Zeit pro Patient  $759 \pm 541$  Minuten). Das mittlere Infarktvolumen, welches postoperativ per MRT ermittelt wurde, lag bei  $281 \pm 68 \text{ cm}^3$ . Die Patienten Nr. 5 und 6 hatten keine Infarktprogression, während die

restlichen 5 Patienten eine mediane Infarktprogression von 28 cm<sup>3</sup> (12 - 48 cm<sup>3</sup>) aufwiesen. Detaillierte postoperative Monitoring-Daten sind in Tabelle 6 zu finden.

### 3.3 Exzitotoxizität und metabolische Veränderungen in Bezug auf die Infarktprogression

Exzitotoxizität und metabolische Veränderungen sind Faktoren, die als Ursache für eine Infarktprogression in Frage kommen. Trotz des partiell geschädigten Periinfarktgewebes bleibt der Energiemetabolismus teilweise erhalten und ist so in der Lage, durch vermehrtes ausschütten von Glutamat oder einer verursachten Laktatazidose das umliegende Gewebe zu schädigen. Mit dem Einsetzen von Mikrodialysekathetern kann herausgefunden werden, ob ein Konzentrationsgradient vom Infarkt in die Peripherie vorliegt.

In dieser zweiten Substudie wurde intraoperativ von an der Studie beteiligten Studienärzten die Neuronavigation, das LASCA-Imaging und die MRT-Oberflächenkartierung angewendet, um eine präzise Lokalisation der Infarktgrenze sicherzustellen. Nur so war es möglich, die Mikrodialysenkatheter präzise an der Infarktgrenze zu implantieren. Um heraus zu finden, wie die biochemischen Veränderungen im Periinfarktgewebe beim Menschen sind und ob sie einen Einfluss auf die Infarktprogression haben, wurden intraoperativ zwei Mikrodialysenkatheter in einem Abstand von 5 und 15 mm von der Infarktgrenze implantiert. Für diese Untersuchung konnte ich bei 18 Patienten zum einen die Infarktprogression bestimmen sowie zum anderen die Konzentrationen für Glutamat, Glukose, Laktat und Pyruvat analysieren. Das Mikrodialysat wurde stündlich gesammelt und die gesamte Messzeit pro Patient betrug mindestens 5 Tage.

Das initiale Infarktvolumen betrug in dieser Substudie mit 18 Patienten 122 - 479 cm<sup>3</sup> mit einem medianen Volumen von 295 cm<sup>3</sup>. Die Perfusionsanalyse beim ersten MRT ergab bei den Patienten Nr. 11, 15 und 17 eine leichtes mismatch von 15, 20 und 15 cm<sup>3</sup>.

## 3.3.1 Demographische Daten

**Tabelle 8: Zusammenfassung der demographischen, klinischen und postoperativen Daten der zweiten Substudie**

Nr.	Alter, Geschlecht	Initialer GCS	Initialer mNIHSS	Infarkt-lokalisation	Dauer vom Onset zur Operation (h)	Se-dierung	Initiales Infarkt-volumen (cm <sup>3</sup> )	Schwell-lung (%)	Infarkt pro-gression (cm <sup>3</sup> )	mRS
1	62, m	14	20	linke MCA	15	39/R, M	283	24	58	6
2	65, m	15	18	rechte MCA	14	8/R, M	306	18	43	3
3	59, m	15	13	rechte MCA	22	-	203	7	58	4
4	43, w	14	21	rechte MCA	20	-	159	21	49	2
5	72, w	15	16	linke MCA/ACA	29	8/R, P	311	21	19	4
6	60, w	3	-	linke MCA/ACA	52	101/R, M	337	11	67	5
7	49, m	13	22	rechte MCA	13	76/R, P	316	20	36	4
8	52, m	11	20	linke MCA/ACA	31	163/R, M, P	342	21	93	3
9	70, m	15	20	rechte MCA/ACA	32	78/R, P	479	42	39	5
10	69, w	3	-	linke MCA	27	60/R, M	163	10	0	4
11	74, w	3	-	rechte MCA/ACA	32	-	381	17	0	6
12	54, m	3	-	linke MCA	38	82/R, P	262	18	0	4
13	51, m	14	12	linke MCA	24	-	145	12	0	4
14	29, m	15	20	linke MCA	54	50/R, M	122	20	0	1
15	44, m	14	11	rechte MCA	12	24/R, P	222	17	0	3
16	82, w	11	17	rechte MCA	23	24/R, P	309	15	0	6
17	68, m	13	28	rechte MCA/ACA	28	91/R, M	343	19	0	4
18	52, w	15	17	rechte MCA	34	99/R, M	159	18	0	3

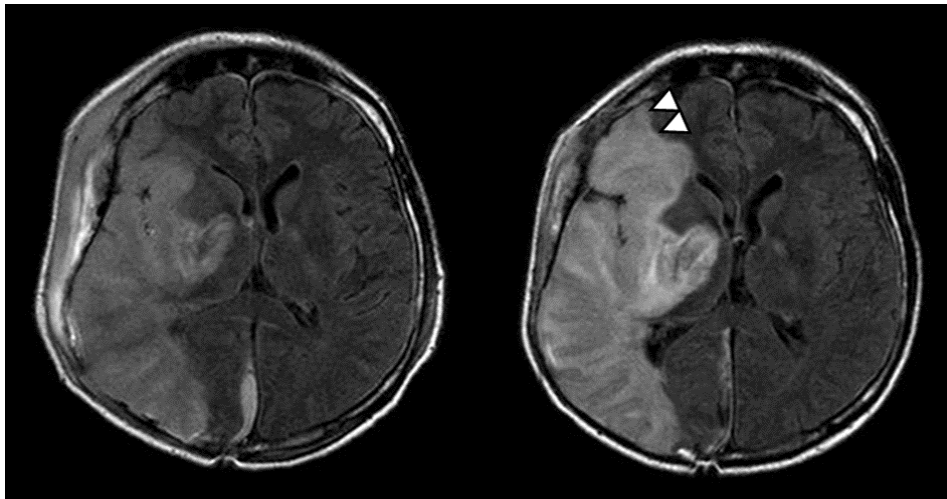
m = männlich; w = weiblich; GCS = Glasgow Coma Scale; mNIHSS = Modified National Institutes of Health Stroke Scale; MCA = Arteria Cerebri Media; ACA = Arteria Cerebri Anterior; R = Remifentanyl; M = Midazolam; P = Propofol; mRS = modified Rankin Scale

## 3.3.2 Infarktprogression

Für die Berechnung der Infarktprogression habe ich pro Aufnahme alle Schichten der FLAIR- und der DWI-Sequenz verwendet. Bei der Volumenberechnung konnten mittels FLAIR-Sequenz der Infarkt und auch kleine Läsionen mit geringem Kontrastverhalten deutlich vom umliegenden Gewebe abgrenzt werden. Da die Bildsequenzen aus der DWI, bereits einige Minuten nach Auftreten des Ereignisses einen Nachweis für ein ischämisch geschädigtes Hirnparenchym zulässt, war eine genauere Bestimmung der Infarktgrenze

möglich. Die DWI-Sequenz lässt eine sehr intensive Darstellung des zytotoxischen Ödems zu, welches mit dem Infarktkern korreliert.

Mit der Volumenberechnung an den Tagen 1 und 7 ließ sich so eine Infarktprogression bestimmen. Bei der volumetrischen Analyse der Infarktvolumen habe ich eine Korrektur der Hemisphärenschwellung bei allen Patienten durchgeführt. Bei den Patienten Nr. 6 und 13 war eine MRT-Untersuchung nicht möglich. Bei ihnen wurden das Infarktvolumen und die Schwellung anhand von Computertomographie-Untersuchungen beurteilt. 9 von den 18 untersuchten Patienten hatten eine signifikante Infarktprogression mit einem gemittelten Infarktvolumen von  $44 \text{ cm}^3$  (Bereich von  $19 \text{ cm}^3$  -  $93 \text{ cm}^3$ ) (Abb. 16).



**Abb. 16 MRT-Aufnahme von einem Patienten mit malignem Schlaganfall**

FLAIR Sequenzen von einem 49 Jahre alten männlichen Patienten mit einem rechtseitigen malignem Schlaganfall (Patient Nr. 7). Post-OP (linke Abbildung) und nach Beendigung der Monitoring-Dauer an Tag 7 (rechte Abbildung). Die Infarktprogression ist mit den Pfeilen angedeutet.

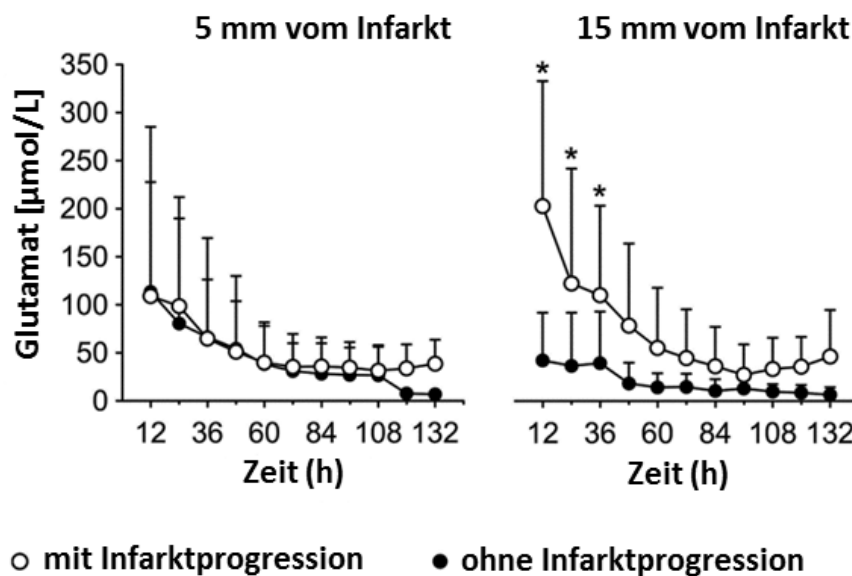
### 3.3.3 Metabolische Veränderungen in Bezug auf die Infarktprogression

Um eine Aussage über den Einfluss von Exzitotoxizität und die metabolischen Veränderungen in Bezug auf die Infarktprogression treffen zu können, habe ich das stündlich gesammelte Mikrodialysat analysiert und über 12 Stunden gemittelt. Der Messzeitraum betrug 132 Stunden pro Patient. Für die Analyse, inwieweit die biochemischen Veränderungen im Perinfarktgewebe einen Einfluss auf die Infarktprogression haben, habe ich jeweils das Mikrodialysat für den 5 mm und für den 15 mm von der Infarktgrenze entfernten Bereich ausgewertet.



### 3.3.3.1 Glutamat

5 mm von der Infarktgrenze entfernt lag die gemittelte Glutamatkonzentration bei Patienten mit einer Infarktprogression bei  $49 \pm 41 \mu\text{mol/L}$  und bei  $52 \pm 68 \mu\text{mol/L}$  bei Patienten ohne Infarktprogression. Die gemittelte Glutamatkonzentration im Bereich des Katheters von 15 mm Entfernung zur Infarktgrenze lag bei Patienten mit Infarktprogression bei  $64 \pm 62 \mu\text{mol/L}$  und bei Patienten ohne eine Infarktprogression bei  $21 \pm 20 \mu\text{mol/L}$ . Die Glutamatkonzentration war bei Patienten mit einer Infarktprogression in den ersten 36 Stunden nach der Operation signifikant erhöht (Abb. 17).

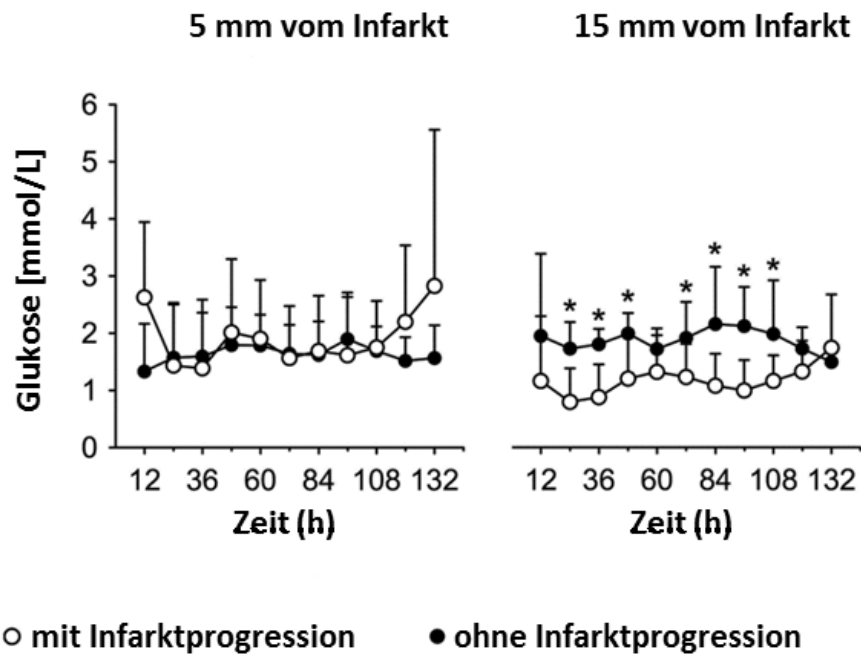


**Abb. 17 Glutamat**

Vergleich der gemittelten Glutamatkonzentrationen zwischen der Patientengruppe mit Infarktprogression und der Patientengruppe ohne Infarktprogression.

### 3.3.3.2 Glukose

Die gemittelten Glukosekonzentrationen zeigten im infarktnahen Bereich von 5 mm keine Unterschiede ( $1,8 \pm 0,9 \text{ mmol/L}$  versus  $1,6 \pm 0,5 \text{ mmol/L}$  bei Patienten mit und ohne Infarktprogression). Es zeigten sich im infarktfernten Bereich von 15 mm signifikant erniedrigte Glukosekonzentrationen bei Patienten mit einer Infarktprogression ( $1,2 \pm 0,4 \text{ mmol/L}$  versus  $1,9 \pm 0,4 \text{ mmol/L}$  bei Patienten mit und ohne Infarktprogression;  $p < 0,05$ ) (Abb. 18).



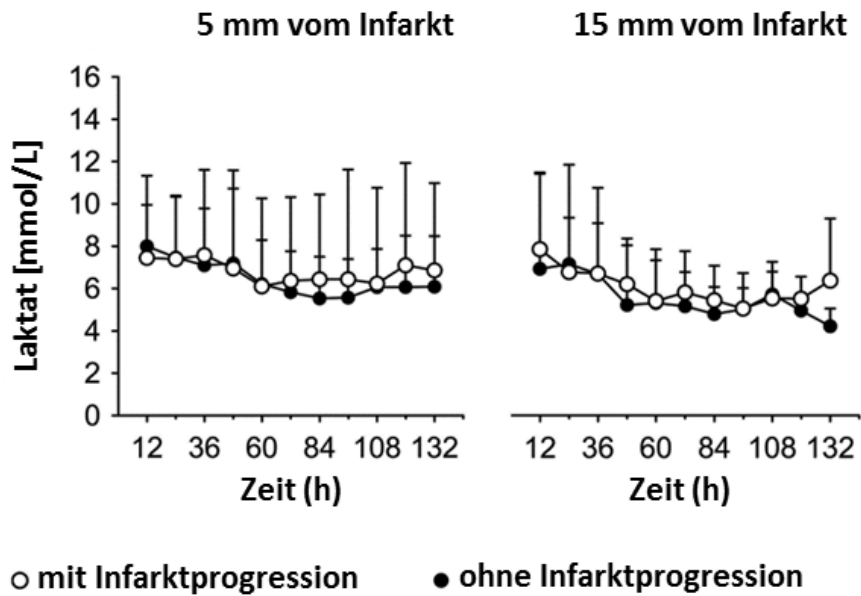
**Abb. 18 Glukose**

Vergleich der gemittelten Glukosekonzentrationen zwischen der Patientengruppe mit Infarktprogression und der Patientengruppe ohne Infarktprogression.

### 3.3.3.3 Laktat

Für beide Bereiche zeigten sich signifikant erhöhte Laktatkonzentrationen im Vergleich zu dem angegebenen Referenzwert von 3mmol/L.

Im Vergleich zwischen den Patientengruppen mit und ohne Infarktprogression zeigten sich keine signifikanten Konzentrationsunterschiede (5 mm:  $6,8 \pm 3,8$  mmol/L versus  $6,7 \pm 2,3$  mmol/L bei Patienten mit und ohne Infarktprogression; 15 mm:  $5,9 \pm 1,2$  mmol/L versus  $5,9 \pm 2,6$  mmol/L bei Patienten mit und ohne Infarktprogression) (Abb. 19).



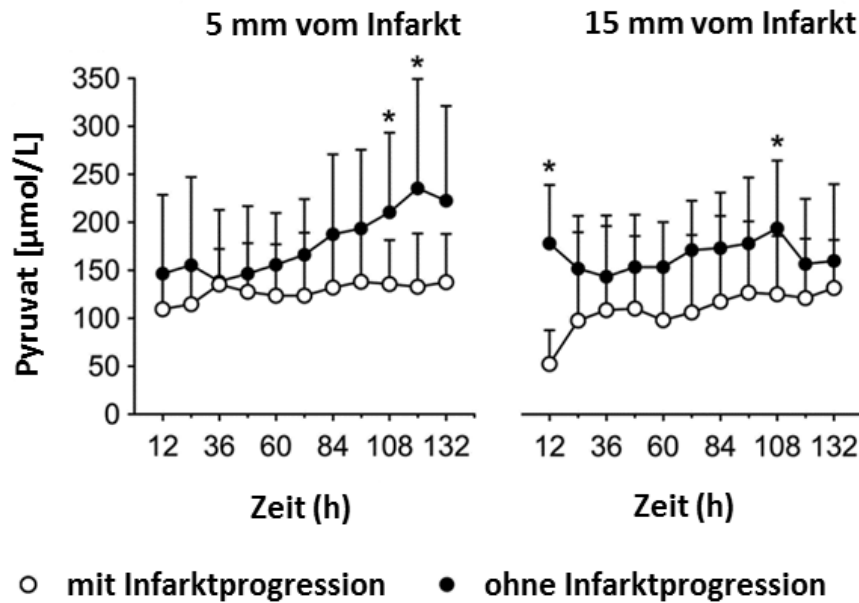
**Abb. 19 Laktat**

Vergleich der gemittelten Laktatkonzentrationen zwischen der Patientengruppe mit Infarktprogression und der Patientengruppe ohne Infarktprogression.

#### 3.3.3.4 Pyruvat

Die gemittelten Pyruvatkonzentrationen zeigten keine Unterschiede bei Patienten mit und ohne Infarktprogression (5 mm:  $130 \pm 40 \mu\text{mol/L}$  versus  $168 \pm 65 \mu\text{mol/L}$  bei Patienten mit und ohne Infarktprogression; 15 mm:  $113 \pm 63 \mu\text{mol/L}$  versus  $164 \pm 46 \mu\text{mol/L}$  bei Patienten mit und ohne Infarktprogression)

Die Patientengruppe mit Infarktprogression zeigte für beide Bereiche signifikant niedrigere Pyruvatkonzentration im Vergleich zu Patienten ohne Infarktprogression (Abb. 20).

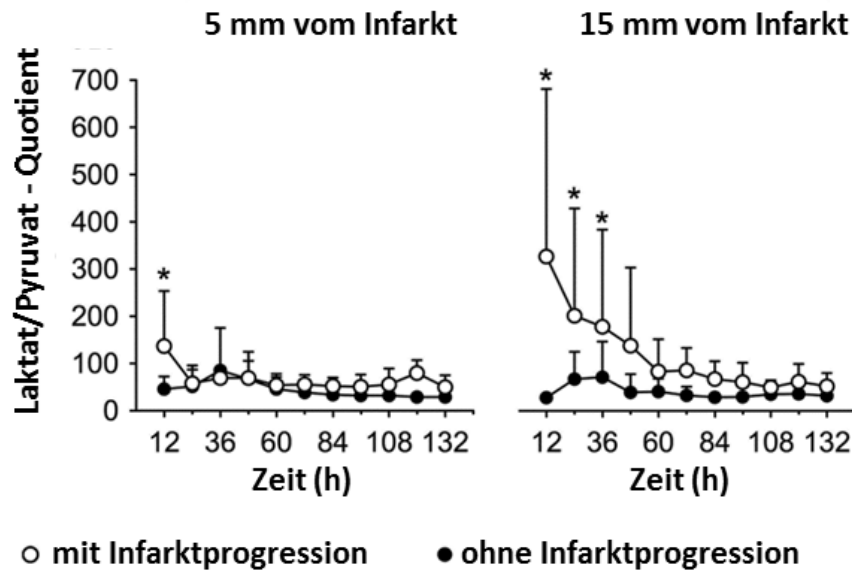


**Abb. 20 Pyruvat**

Vergleich der gemittelten Pyruvatkonzentrationen zwischen der Patientengruppe mit Infarktprogression und der Patientengruppe ohne Infarktprogression.

### 3.3.3.5 Laktat/Pyruvat-Quotient

Der gemittelte Laktat/Pyruvat-Quotient zeigte für beide Patientengruppen keine Unterschiede (5 mm:  $63 \pm 23$  versus  $53 \pm 33$  bei Patienten mit und ohne Infarktprogression; 15 mm:  $106 \pm 97$  versus  $47 \pm 31$  bei Patienten mit und ohne Infarktprogression). Patienten mit einer Infarktprogression zeigten zu Beginn der Messphase einen signifikant höheren Laktat/Pyruvat-Quotienten (Abb. 21).



**Abb. 21 Laktat/Pyruvat-Quotient**

Vergleich der Laktat/Pyruvat-Quotient zwischen der Patientengruppe mit Infarktprogression und der Patientengruppe ohne Infarktprogression.

Im Verlauf dieser Studie konnte bei Patienten mit einer Infarktprogression signifikant erhöhte Glutamatkonzentrationen in den ersten 12 - 36 Stunden nach der Operation gemessen werden. Die Glukosekonzentration im infarktnahen Bereich lag unter dem Schwellenwert. Im Infarkt entfernten Bereich wurden signifikant niedrigere Werte für die Patienten mit einer Infarktprogression gemessen. Die Laktatkonzentrationen sind sowohl im infarktnahen als auch im infarkt entfernten Bereich bei beiden Patientengruppen dauerhaft erhöht. Für die Patientengruppe ohne Infarktprogression zeigten sich signifikant erhöhte Pyruvatkonzentrationen im infarktnahen Bereich. Der angegebene Schwellenwert für den Laktat/Pyruvat-Quotienten, von unter 30, wurde in dieser Studie nicht erreicht.

### 3.4 Einfluss von CSD auf Glutamat, Glukose, Laktat und Pyruvat

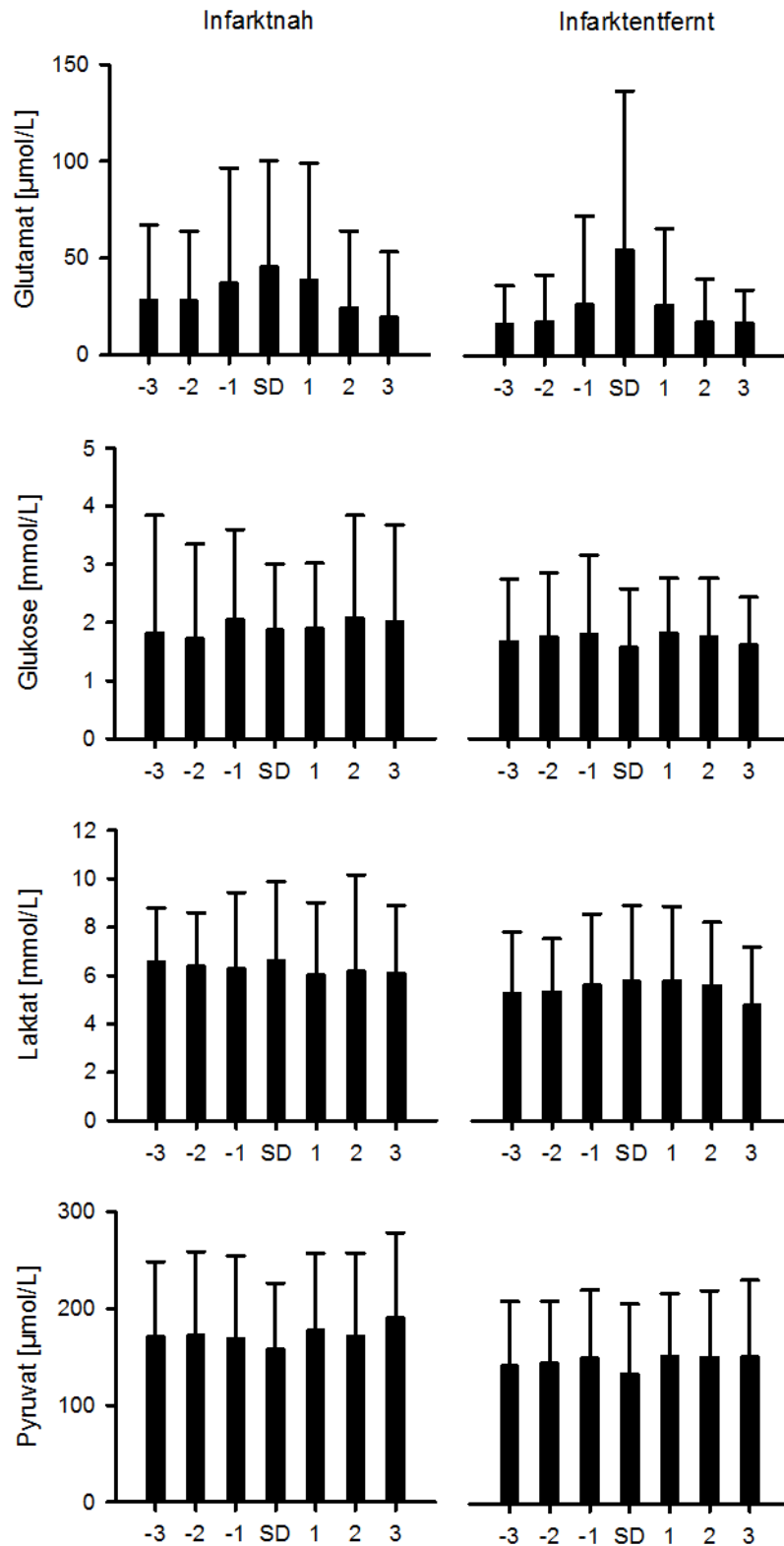
Da sich CSDs über weite Hirnareale ausbreiten können, können diese wahrscheinlich zu einer weit verbreiteten Infarktprogression beitragen. Aufgrund des extremen Anstiegs von intrazellulärem Kalzium und dem Zusammenbruch der Ionengradienten sowie der Freisetzung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat verursachen CSDs weitere Gewebeschäden und können für eine Infarktprogression verantwortlich sein.

Für die Fragestellung, ob CSDs oder ISDs einen Einfluss auf die Glutamat-, Glukose-, Laktat- und Pyruvatkonzentrationen haben, wurde von den in Tabelle 8 genannten Patienten die ECoG-Aufzeichnungen von jeweils 6 Tagen von mir ausgewertet und stündlich dem gewonnenem Mikrodialysat zugeordnet. Insgesamt wurden 2357 Stunden ausgewertet sowie 749 CSDs und 174 ISDs detektiert. Patienten Nr. 2 und 7 hatten in der gesamten Aufzeichnungsdauer keine CSD oder ISD zu verzeichnen. Abbildung 22 zeigt eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse.

### 3.4.1 Vorher/Nachher Analyse

Ein wichtiger Faktor für die Analyse ist, dass intra- und interindividuelle Unterschiede in den Konzentrationsänderungen auftreten. Aufgrund dessen wurde eine gepaarte Vorher/Nachher Analyse von mir durchgeführt, in der die stündlich gesammelten Konzentrationen von Glutamat, Glukose, Laktat und Pyruvat, in denen eine CSD oder ISD auftrat, mit den 3 direkt davorliegenden und den 3 nachfolgenden Stunden, in denen keine SD auftrat, verglichen wurden (Abb. 22).

Während dem Auftreten von SDs ist im infarktfernten Bereich im Vergleich zu den Stunden vor und nach dem Auftreten ein hoher Anstieg der Glutamatkonzentrationen zu erkennen. Bei der Betrachtung von Glukose sind bei dem Auftreten von SD niedrigere Konzentrationen gemessen worden. Gleichzeitig ist dazu eine Steigerung in den Laktatkonzentrationen zu beobachten. Die Pyruvatkonzentrationen zeigen einen Trend zu niedrigeren Werten als Reaktion auf SDs.



**Abb. 22 Einfluss von CSDs auf den Metabolismus**

Die gepaarte Vorher/Nachher Analyse zeigt die Konzentrationsveränderungen von Glutamat, Glukose, Laktat und Pyruvat in den Stunden mit und ohne Spreading Depolarisation.

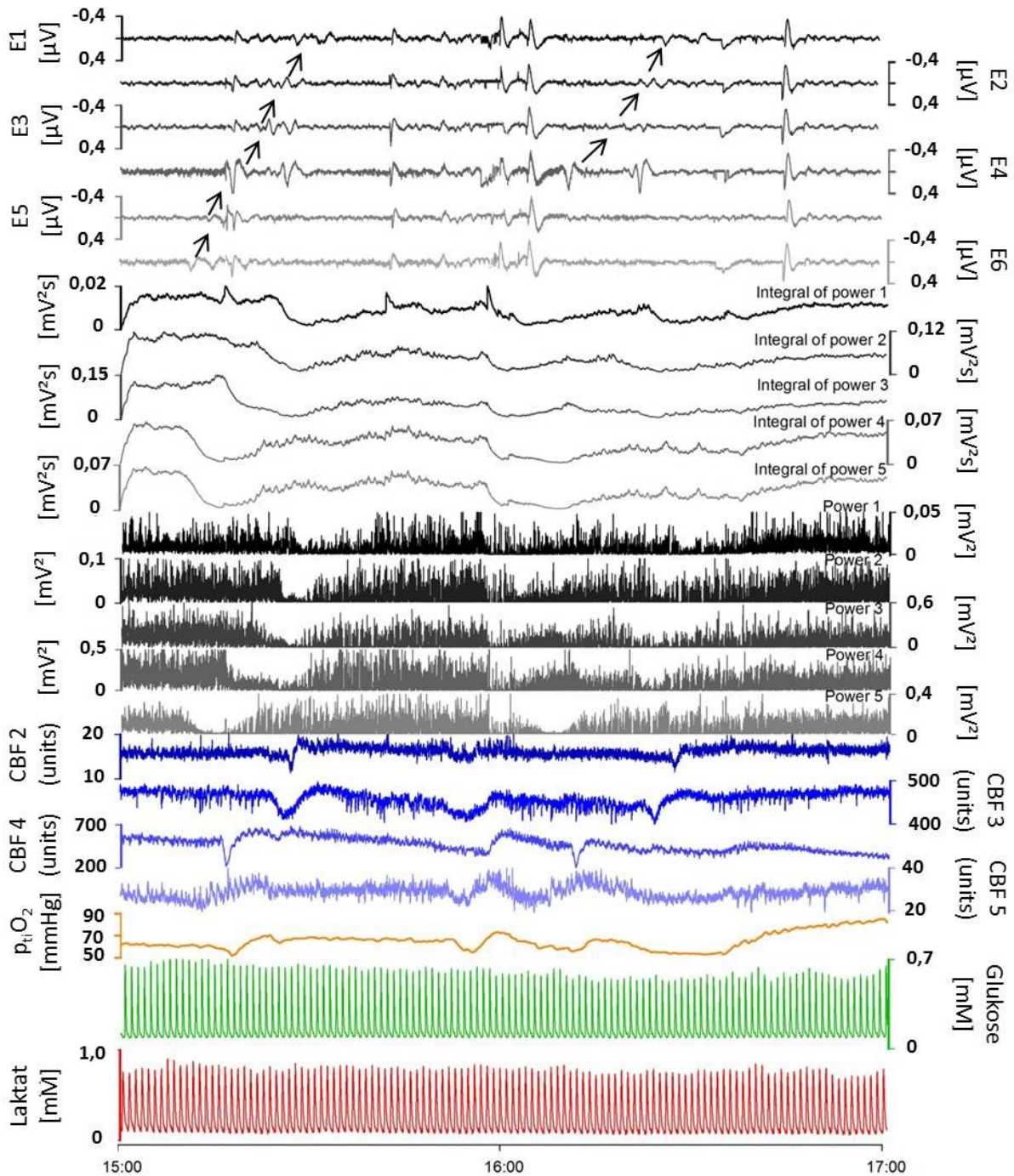
### 3.5 Metabolische Erfassung mit Hilfe der Hochfrequenz-Mikrodialyse

Der Einsatz der Hochfrequenz-Mikrodialyse ermöglicht es, kontinuierlich Konzentrationsveränderungen von Glukose und Laktat im 30 Sekunden Intervall zu beobachten. Durch die Verwendung der subkutanen 6-Kontakt-Streifenelektrode mit 4 integrierten Laser-Doppler-Optoden ist es möglich CSD induzierte regionale Blutflussänderungen zu registrieren. Weiterhin wurden im Rahmen der Operation eine Licox-Sonde zur Messung des  $p_{ti}O_2$  und ein Mikrodialysenkatheter implantiert. Somit konnte ich untersuchen, inwiefern CSDs eine Veränderung der metabolischen Parameter induziert. Parallel dazu wurden die gleichzeitig auftretenden Veränderungen im regionalen CBF und im  $p_{ti}O_2$  gemessen.

Die Hochfrequenz-Mikrodialyse habe ich sowohl an Patienten mit malignem Schlaganfall als auch bei Patienten mit einer Subarachnoidalblutung eingesetzt.

Abbildung 23 zeigt einen 2 stündigen repräsentativen Ausschnitt aus der Monitoring-Phase einer SAB-Patientin. In dieser Phase sind zwei CSDs aufgetreten, die eine Depression der spontanen Aktivität induzieren. Zusätzlich ist eine inverse CBF-Antwort an eine verminderte Sauerstoffzufuhr gekoppelt. In den gemessenen Glukosekonzentrationen ist über diesen Zeitraum eine Abnahme zu erkennen, wobei die Laktatkonzentrationen nahezu konstant bleiben.





**Abb. 23 ECoG und Hochfrequenz-Mikrodialyse**

Die ECoG-Aufzeichnungen an Tag 5 nach Auftreten der SAB. Die dargestellte Aufzeichnungszeit beträgt hier 2 Stunden. Kanäle 1 - 6 zeigen die Aufnahmen des ECoG von den Elektroden E1 (schwarz) und E6 (hellgrau). Das Integral der Power wird in Kanälen 7 - 11 dargestellt. Die Kanäle 12 - 16 zeigen die dazugehörige Depression der spontanen Aktivität. Die CSDs (mit Pfeilen angedeutet) sind jeweils mit einer Rückkehr der spontanen Aktivität verbunden. Kanäle 17 - 20 (blau) zeigen die inverse Blutflussantwort als Reaktion auf die CSDs. In Kanal 21 ist die damit gekoppelte Sauerstoffantwort zu erkennen. Die im 30-Sekunden Intervall, mit der Hochfrequenz-Mikrodialyse, gemessenen Glukose- und Laktatkonzentrationen sind in den Kanälen 22 und 23 (grün und rot) dargestellt.

### 3.6 Detektion von CSD mit Hilfe der Elektroenzephalographie<sup>1</sup>

Das Detektieren von CSDs könnte auch bei anderen Patientengruppen von Bedeutung sein, welche keinen neurochirurgischen Eingriff benötigen und daher das Platzieren einer subduralen Streifenelektrode nicht möglich ist. Gegenstand der Untersuchung war deshalb, ob mit Hilfe des EEG Veränderungen im ultralangsamem DC-Potential, langsame Veränderungen und Depressionsphasen der spontanen Aktivität zu detektieren sind. Bei der Validierung wurde das invasive Monitoring mit der subduralen Streifenelektrode verwendet.

Progressive Schädigung und Zelltod zeigen sich in einem negativen ultralangsamem DC-Potential, welches möglicherweise von Gliazellen und Neuronen stammt [103, 105]. Unter Verwendung von Oberflächen Elektroden, die über dem entstandenen Infarkt oder der Subarachnoidalblutung angebracht werden, ist eine Messung des ultralangsamem negativen DC-Potential möglich, welche durch CSD induziert sein können [103]. Da CSD propagieren oder sich im Kreis bewegen können, ist es auch möglich, in infarktfernten Bereichen CSD zu detektieren.

Für die Analyse wurden 5 Patienten mit einer aneurysmalen Subarachnoidalblutung (SAB) und 4 Patienten mit einem malignem Schlaganfall ausgewertet. Alle Patienten bekamen intraoperativ die subdurale Streifenelektrode zur Detektion der CSD platziert. Zudem habe ich auf der Intensivstation die Elektroden für die EEG-Aufzeichnung auf der Kopfhaut angebracht. Die Anordnung der EEG Elektroden nach dem internationalem 10 - 20 System mit eingezeichneter ECoG Streifenelektrode ist in Abbildung 25A dargestellt. Die ECoG- und die EEG-Aufzeichnungen wurden kontinuierlich bis zu 7 Tage bei Patienten mit einem malignen Schlaganfall und bei Patienten mit einer SAB bis zu 15 Tagen aufgezeichnet. Postoperative Monitoring-Daten sind in den Tabellen 9 und 10 zu finden.

---

<sup>1</sup> Die nachfolgenden Ausführungen dieses Abschnittes basieren auf Übersetzungen aus dem Paper **“Correlates of spreading depolarization in human scalp electroencephalography.** Drenckhahn C, Winkler MK, Major S, Scheel M, Kang EJ, Pinczolits A, Grozea C, Hartings JA, Woitzik J, Dreier JP; COSBID study group.

**Tabelle 9: Zusammenfassung der demographischen, klinischen und postoperativen Monitoring-Daten der SAB Patienten der dritten Substudie**

Nr. SAB	Alter, Geschlecht	WFNS Grad	Fischer Grad	Lokation des Aneurysmas	Verzögerter Infarkt	Intervention	Start des ECoG nach Operation (Tag)	Dauer der ECoG Aufzeichnung (h)	Anzahl von SD im ECoG	Start des simultanen EEG	Gleichzeitige Dauer der ECoG/EEG Aufzeichnung	Anzahl von SDs im simultanen ECoG/EEG Monitoring
1	49, w	2	3	PCoA	ja	Clipping EVD	0	131,9	38	0	57,5	28
2	68, w	4	3	PCoA	ja	Clipping EVD	1	258,7	150	1	180,3	53
3	48, m	4	3	BA	nein	Coiling EVD	3	269,6	3	3	43,3	3
4	63, m	5	3	ACoA	ja	Coiling EVD	0	303,8	16	1	49,8	4
5	55, w	4	3	MCA	ja	Clipping EVD	0	291,2	191	1	263,2	187

m = männlich; w = weiblich; SAB = aneurysmalen Subarachnoidalblutung; PCoA = Arteria communicans posterior; ACoA = Arteria communicans anterior; BA = Arteria basilaris; MCA = Arteria Cerebri Media; ECoG = Elektrokortikographie; SD = Spreading Depolarization; EVD = Extraventrikuläre Drainage; WFNS = World Federation of Neurological Surgeons Scala

Zusammenfassung der Demographischen, klinischen und postoperativen Monitoring-Daten der malignem Schlaganfall Patienten.

**Tabelle 10: Zusammenfassung der demographischen, klinischen und postoperativen Monitoring-Daten der malignem Schlaganfall Patienten der dritten Substudie**

Nr. MHS	Alter, Geschlecht	Lokation des Infarkts	Intervention	Start des ECoG nach Operation (Tag)	Dauer der ECoG Aufzeichnung (h)	Anzahl von SD im ECoG	Start des simultanen EEG	Gleichzeitige Dauer der ECoG/EEG Aufzeichnung	Anzahl von SDs im simultanen ECoG/EEG Monitoring
6	71, w	linke MCA+ACA	Hemikraniektomie	1	154,6	1	1	65,5	1
7	49, w	linke MCA	Hemikraniektomie	1	62,9	24	1	20,1	0
8	70, m	rechte MCA	Hemikraniektomie	1	176,3	43	1	138,1	18
9	54, m	linke MCA	Hemikraniektomie	1	81,8	11	1	44,6	1

m = männlich; w = weiblich; MCA = Arteria Cerebri Media; ACA= Arteria Cerebri Anterior; ECoG = Elektrokortikographie; SD = Spreading Depolarization; MHS = Malignant Hemispheric Stroke

### 3.6.1 Potentialveränderungen im ECoG und EEG bei Patienten mit Subarachnoidalblutung

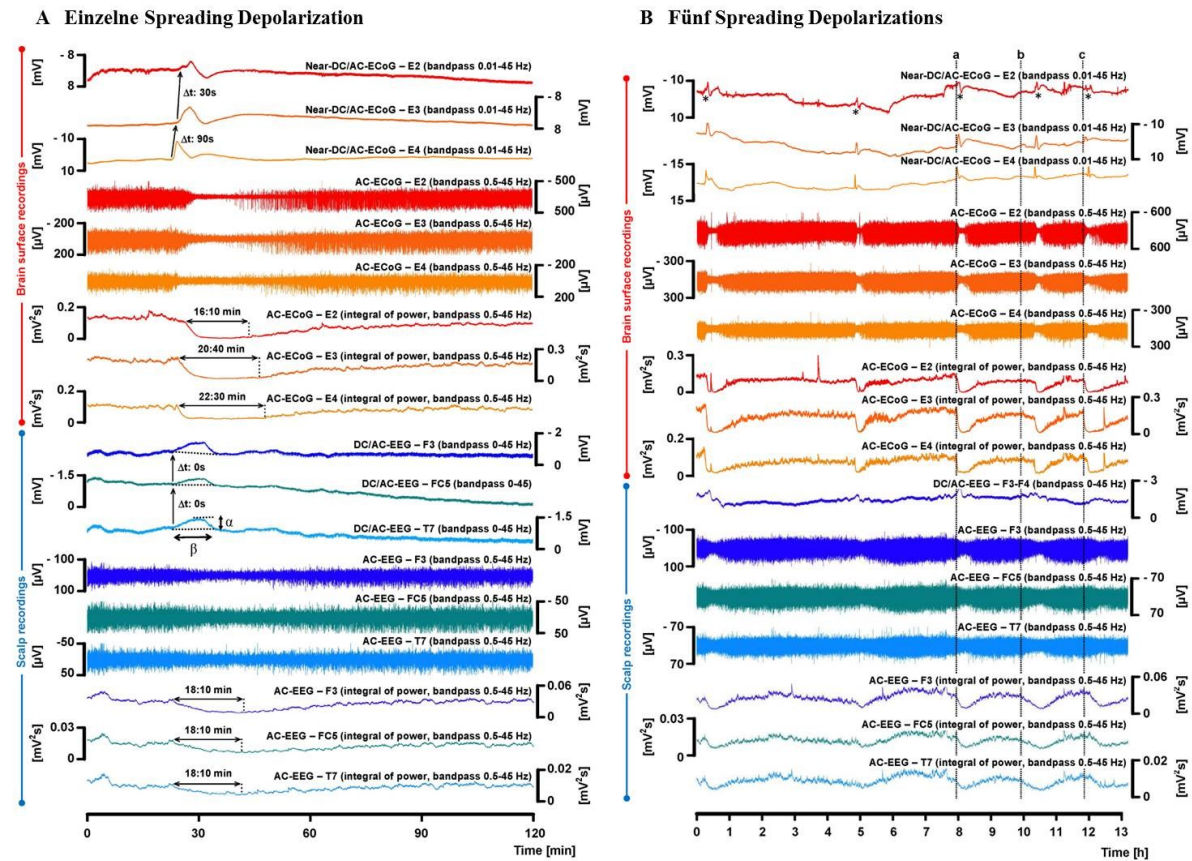
Bei den Patienten mit einem malignen Schlaganfall wurden in der gesamten ECoG-Monitoring-Zeit von 475,6 Stunden 79 CSDs detektiert. In dem simultanen ECoG- und EEG-Aufzeichnungszeitraum von 268,2 Stunden konnten 20 CSDs gleichzeitig detektiert werden. 19 CSDs davon induzierten eine Depression der spontanen Aktivität. 12 von diesen CSDs konnten durch eine automatische Korrektur des BrainAmp-Verstärkers des EEGs leider nicht ausgewertet werden. Die übrig gebliebenen 7 CSDs zeigten eine Depression der Aktivität von 50,4%. Die kürzeste und längste Depressionsperiode des AC-ECoG lag bei

2,3 min und 7,7 min. Die Depression des Integrals der Power von dem AC-ECoG lag bei 24,7 min und bei 29,7 min beim AC-EEG.

Im Vergleich zu den Schlaganfallpatienten wurde bei den SAB Patienten in der gesamten ECoG-Monitoring-Zeit von 1255,2 Stunden 398 CSDs detektiert. In dem simultanen ECoG- und EEG-Aufzeichnungszeitraum von 694 Stunden konnten 275 Spreading Depolarization gleichzeitig analysiert werden, von denen 36 ISDs waren. 239 der 275 CSD zeigten eine Depression der spontanen Aktivität. Aufgrund der automatischen Korrektur des BrainAmp-Verstärkers konnten 34 davon nicht im EEG analysiert werden. Die durchschnittliche Ausbreitungsgeschwindigkeit lag bei 5,7 mm/min. Bei den 205 CSDs lag die kürzeste Depressionsperiode bei 5,0 min und die längste bei 12,6 min. Während der längsten Depressionsperiode gab es eine Verminderung im Integral der Power um 23,6%, während es bei der kürzesten Depressionsperiode eine Verminderung um 24,2% gab. Im EEG lag die mediane Amplitude der Potentialveränderung bei  $-272\mu\text{V}$  und hatte eine mediane Dauer von 5,4 min (Abb. 24A). Zwischen dem Beginn der Potentialveränderung im DC-ECoG zum DC-EEG konnte eine Verzögerung von 1,8 min festgestellt werden. Zusätzlich war keine Ausbreitungsrichtung von CSDs im EEG im Vergleich zum ECoG zu erkennen (Abb. 24A).

Aufgrund der geringen Anzahl von gleichzeitig detektierten CSDs bei den Schlaganfallpatienten wurden für die weitere Analyse die Aufnahmen der SAB Patienten verwendet.

Abbildung 24 zeigt ein Beispiel für Depressionsphasen im EEG. Das Verhältnis von der Depression der spontanen Aktivität, die sowohl im AC-ECoG als auch im EEG festgestellt wurde, lag zwischen 30% bis 75% bei den 5 untersuchten SAB Patienten. Während der Depressionsphase zeigte das Integral der Power für das EEG eine Verminderung von einem Medianwert von 52,5% (Bereich: 10,8 bis 82,1%). Trotz des gleichzeitigen Auftretens der Potentialveränderungen im ECoG und EEG, konnte bei dem EEG zwischen den einzelnen Elektroden keine Ausbreitungsrichtung festgestellt werden. Beginn der AC-EEG Depression und die Potentialveränderung könnten entweder auf dem Beginn der ECoG Depression vorangegangener, gleichzeitig aufgetretener oder nachfolgenden CSDs zurückzuführen sein. Dies könnte eine Erklärung für die unterschiedlichen Ausbreitungswege zwischen DC/AC-ECoG und DC-EEG sein (Abb. 24B). Die mediane Zeitverzögerung zwischen AC-ECoG und AC-EEG lag bei 5,3 min.



**Abb. 24 Gleichzeitige Detektion von CSDs mit einer Depression der spontanen Aktivität bei Patienten mit einer aneurysmalen Subarachnoidalblutung mit Hilfe der ECoG und des EEG**

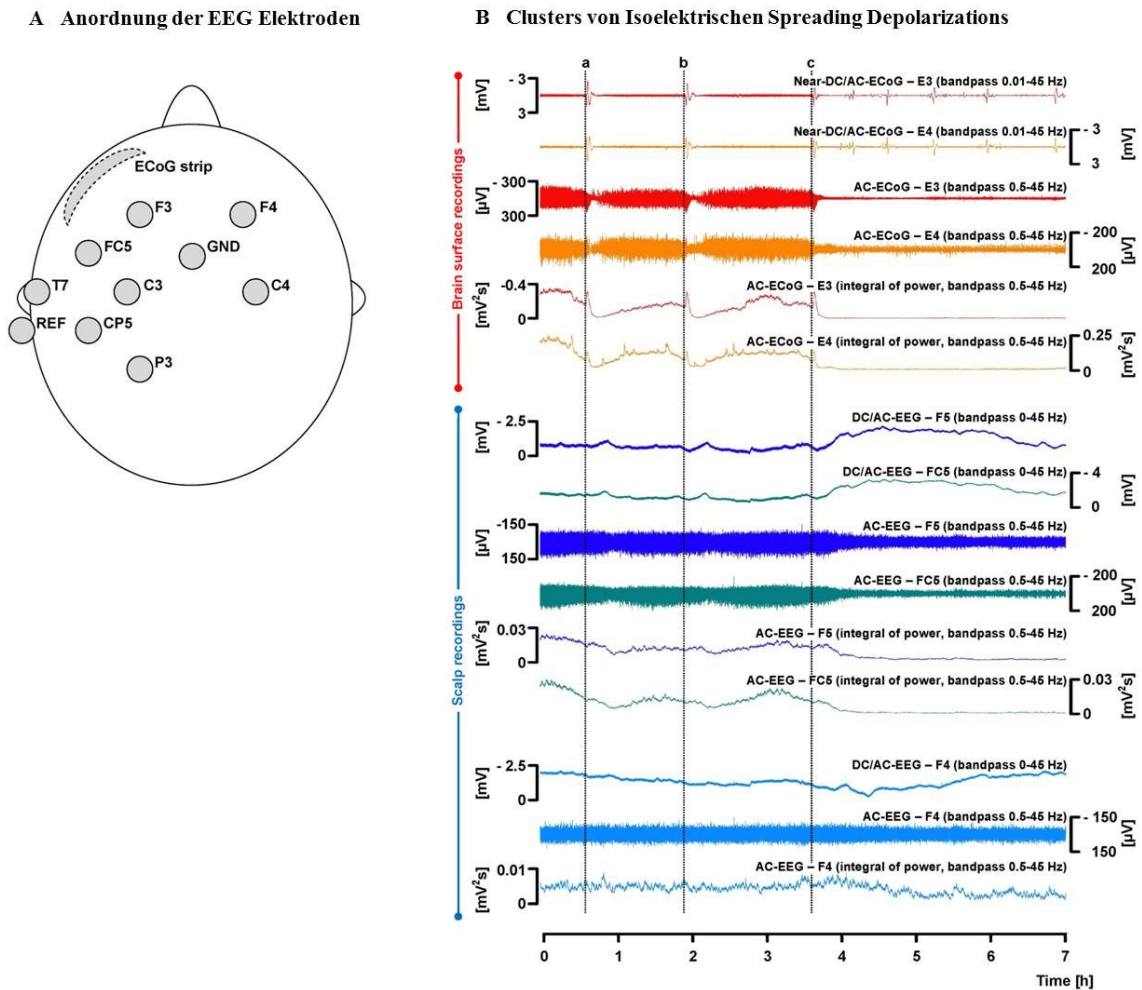
(A) Aufnahmen zeigen den 5. Tag nach Auftreten der SAB. Kanäle 1 - 9 zeigen die Aufnahmen der ECoG an den Elektroden E2, E3 und E4 (rot, orange und gelb). Kanäle 10 - 18 zeigen die Aufnahmen der ipsilateralen EEG Elektroden F3, FC5 und T7 (dunkelblau, grün und hellblau) (internationales 10 - 20 Elektroden-System). Kanäle 1 - 3 (DC/AC-ECoG) und 10 - 12 (AC-EEG) zeigen die langsamen Potentialveränderungen, an welchen die Spreading Depolarization zu erkennen sind. Kanäle 4 - 6 (AC-ECoG) und 13 - 15 (AC-EEG) zeigen die damit verbundene Depression der spontanen Aktivität in der konventionellen EEG Bandbreite von  $>0,5$  Hz. Das Integral der Power des konventionellen EEG ist in Kanälen 7 - 9 (AC-ECoG) und 16 - 18 (AC-EEG) dargestellt. Die Abbildung verdeutlicht anhand des Integrals der Power den Beginn der Depressionsphase und ab welchem Moment die Erholungsphase beginnt. In den Kanälen 1 - 3 ist die Ausbreitungsrichtung der CSD von E4 zu E3 zu E2 mit Pfeilen angezeigt. Im Gegensatz dazu ist in den Kanälen 10 - 12 der EEG Messung keine Ausbreitungsrichtung zuerkennen. Zusätzlich ist die Ausbreitung der Depression der spontanen Aktivität nur in den ECoG Kanälen 4 - 9 und nicht in den EEG Kanälen 13 - 18 zuerkennen. Auch ist die Dauer der Depressionsphase in den 3 EEG Kanälen gleich, wobei man in den 3 ECoG Kanälen eine unterschiedliche Länge der Depressionsphase beobachten kann. Diese Gleichmäßigkeit im EEG kommt aufgrund der Summation der einzelnen EEG-Signale über die gesamte Hemisphäre zustande. (B) Detektion von Cluster von CSD (Sternchen markiert) mit verbundener Depression der spontanen Aktivität im ECoG und EEG. Aufnahme ist vom gleichen Patienten und selben Tag wie in (A) dargestellt mit einem zeitlichen Unterschied von 8,5 Stunden. Kanäle 1 - 9 (rot, orange und gelb) zeigen die Aufnahmen des ECoG, während die Kanäle 10 - 16 (dunkelblau, grün und hellblau) das EEG zeigen. Kanäle 1 - 3 (DC/AC-ECoG) und 10 (AC-EEG) zeigen die langsamen Potentialveränderungen, an welchen die Spreading Depolarization zu erkennen sind. Kanäle 4 - 6 (AC-ECoG) und 11 - 13 (AC-EEG) zeigen die damit verbundene Depression der spontanen Aktivität in der konventionellen EEG Bandbreite von  $>0,5$  Hz. Das Integral der Power des konventionellen EEG ist in Kanälen 7 - 9 (AC-ECoG) und 14 - 16 (AC-EEG) dargestellt. Die hier gezeigte Aufnahmezeit beträgt 13,5 Stunden. Im ECoG ist die Ausbreitungsrichtung der einzelnen CSDs zuerkennen. Hierbei gibt es einen zeitlichen Unterschied zwischen der

Detektion der CSDs im ECoG und der im EEG. Die Depression der dritten CSD beginnt fast gleichzeitig im ECoG und im EEG (Linie a), wobei die Depression der vierten CSD zuerst im EEG zuerkennen ist (Linie b). Die Depressionsphase der fünften CSD ist wiederum zuerst im ECoG zu detektieren (Linie c). (Abbildung und Text übersetzt aus [165])

### 3.6.2 Detektion von Isolelektrischen Depolarizationen mit der Elektroenzephalographie

Von den 275 analysierten CSDs waren 36 in Clustern auftretende ISDs. Aufgrund der schon vorherrschenden Depression der Aktivität sind ISDs nicht in der Lage, eine zusätzliche Verminderung der Aktivität herbeizuführen. Dennoch können sie die Neuronen irreversibel schädigen und zu einem Funktionsverlust führen. Die anhaltende Depression der spontanen Aktivität bei dem Auftreten von ISD konnte sowohl im AC-ECoG als auch AC-EEG detektiert werden (Abb. 25 B). Gleichzeitig zum DC/AC-ECoG zeigt das DC-EEG eine negative ultralangsame Potentialveränderung. Experimentell konnte dabei gezeigt werden, dass solche negativen ultralangsamten Potentialveränderungen ein charakteristisches Anzeichen für eine neuronale Schädigung sind [103, 105].





**Abb. 25 Übergang von CSDs mit einer Depression der spontanen Aktivität zu Clustern von ISD mit einer dauerhaft anhaltenden Depression der spontanen Aktivität**

(A) Anordnung der EEG Elektroden nach dem internationalen 10 - 20 System mit eingezeichneter ECoG Streifenelektrode. (B) Die ECoG- und EEG-Aufzeichnungen an Tag 6 nach Auftreten der SAB von demselben Patienten wie aus Abb. 24. Kanäle 1 - 6 zeigen die Aufnahmen des ECoG von den Elektroden E3 (rot) und E4 (orange) und die Kanäle 7 - 12 zeigen das EEG an den ipsilateralen Elektroden F5 (dunkelblau) und FC5 (grün). Kanäle 13 - 15 zeigen das EEG mit den kontralateralen Elektroden F4 (hellblau). Kanäle 1, 2 (DC/AC-ECoG) und 7, 8 (DC/AC-EEG) zeigen die Potentialveränderung an welchen die SD zu identifizieren sind. Kanäle 3, 4 (AC-ECoG) sowie 9, 19 (AC-EEG) zeigen die dazugehörige Depression der spontanen Aktivität in der EEG Bandbreite mit  $> 0,5\text{Hz}$ . Das Integral der Power wird in Kanälen 5, 6 (AC-ECoG) und 11, 12 (AC-EEG) dargestellt. Die dargestellte Aufzeichnungszeit beträgt hier 7 Stunden. Die ersten beiden CSDs sind mit einer Rückkehr der spontanen Aktivität verbunden (Linie a und b). Die dritte Depolarization induziert eine anhaltende Depression der spontanen Aktivität (Linie c) mit im ECoG erkennbaren folgenden 5 ISDs. Die anhaltende Depression der spontanen Aktivität im AC-ECoG (Kanäle 3 - 6) wird auch von einer gleichzeitigen Depression im AC-EEG begleitet (Kanäle 9-12). Zusätzlich ist an der Linie C der Beginn der negativen ultralangsam Potentialveränderung an den Elektroden F5 und FC5 zuerkennen. Aktivitätsänderungen an der kontralateralen Elektrode F4 sind weitaus weniger stark ausgeprägt, da die ipsilaterale Referenzelektrode am Mastoid befestigt war. GND = ground; REF = Referenz (Abbildung und Text übersetzt aus [165])

### 3.6.3 Detektion von Clustern von Spreading Depolarization mit der Elektroenzephalographie

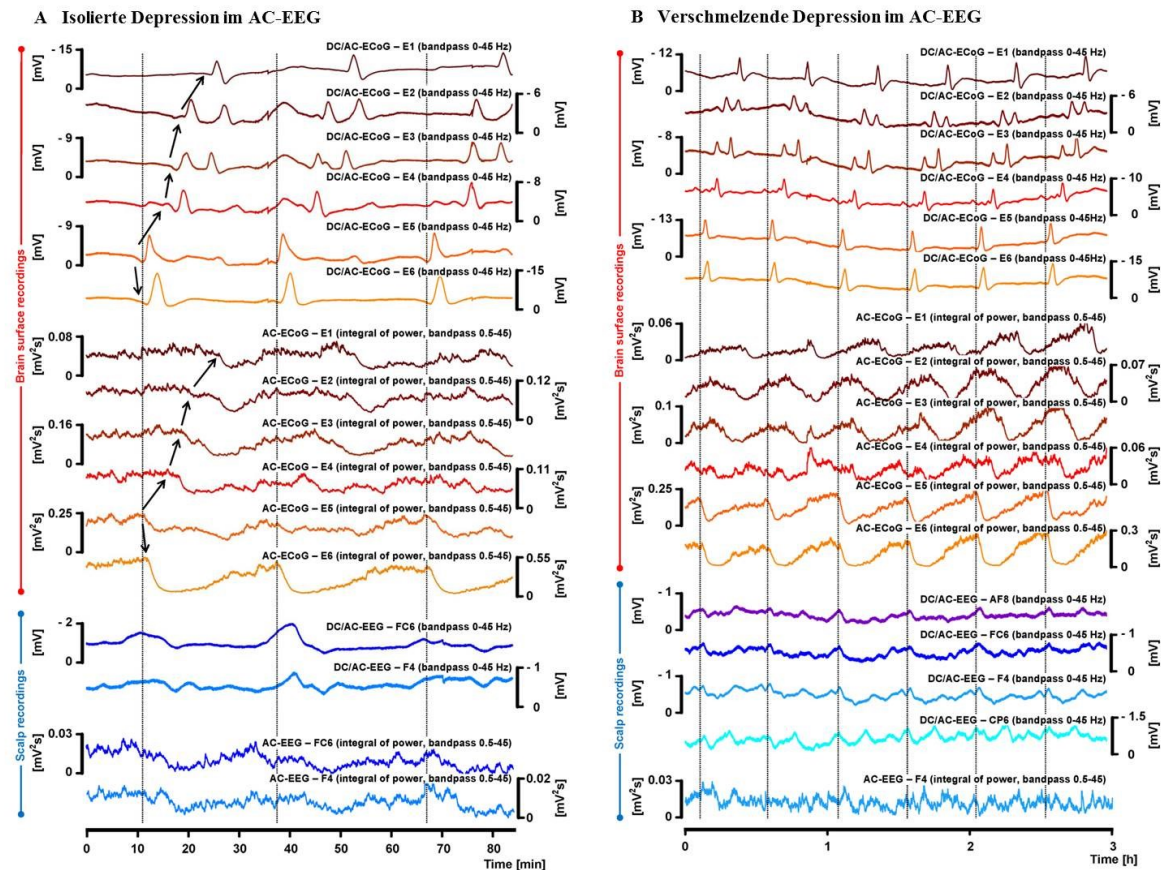
Bei der Analyse der EEG Aufzeichnungen konnte festgestellt werden, dass die Intervalle zwischen aufeinanderfolgenden CSDs deutlich kürzer waren als im Vergleich zu den ECoG Aufzeichnungen [33,0 (27,0; 76,5) im Vergleich zu 53,0 (28,0; 130,5) min  $P = 0,009$ ;  $n = 273$ ; Wilcoxon-Mann-Whitney-Test]. Dies bedeutet, dass DC-EEG Potentialveränderungen von in Clustern auftretenden CSDs besser erfasst werden, als isolierte CSD. Diese Beobachtung zeigt, dass statistisch gesehen, bei dem Auftreten von Clustern größere Bereiche des Kortex gleichzeitig depolarisieren im Vergleich zu isolierten CSD.

Anschließend wurden die Depressionsphasen von 96 CSDs, die sowohl im ECoG als auch im EEG detektiert wurden, mit 109 CSDs welche nur im ECoG zu erkennen waren verglichen.

Zu beachten ist hierbei, dass bei aufeinanderfolgenden CSDs der Depressionszeitraum des AC-EEG signifikant länger war [44,0 im Vergleich zu 30,0 min;  $P = 0,001$ ;  $n = 205$ ; Wilcoxon-Mann-Whitney-Test]. Zusätzlich war die spontane Aktivität signifikant niedriger (Integral der AC-Elektrokortikographie 15,8% (7,3; 34,7) im Vergleich zu 27,1% (12,5; 35,6) während der längsten Depressionszeit,  $P = 0,004$ ;  $n = 205$ , Wilcoxon-Mann-Whitney-Test). Das EEG stellt also eine kortikale Summation der Signale von der gesamten Hemisphäre dar. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine hohe Frequenz von aufeinanderfolgenden CSDs mit einer spontanen Depression der Aktivität zu einer Fusion der Depressionsperioden im EEG führt, welche getrennt im ECoG zwischen den aufeinanderfolgenden CSDs zuerkennen sind (Abb. 26).

Daraufhin wurde untersucht, ob die Dauer der kürzesten und der längsten AC-ECoG Depressionsperiode mit der Dauer des AC-EEG korreliert. Es konnte bei beiden eine Signifikanz festgestellt werden ( $n = 96$ ; kürzeste Depression: Korrelationskoeffizient: 0,301;  $P = 0,003$ ; längste Depression: Korrelationskoeffizient: 0,233;  $P = 0,023$ ; Spearman-Rang-Korrelation). Zusätzlich wurde untersucht, mit welcher Stärke die spontane Aktivität während der kürzesten und längsten Depressionsperiode vermindert wurde. Auch hier wurden signifikante Korrelationen festgestellt ( $n = 96$ ; kürzeste Depression: Korrelationskoeffizient: 0,287;  $P = 0,005$ ; längste Depression: Korrelationskoeffizient: 0,435;  $P < 0,001$ , Spearman-Rang-Korrelation).





**Abb. 26 Auftreten von Clusters von CSDs bei einer SAB-Patientin (Patient 5 in Tabelle 9)**

(A) Kanäle 1 - 6 zeigen Aufnahmen der DC/AC-ECOG an den Elektroden E1 - E6. In dem gezeigten Aufnahmezeitraum von 80min sind die langsamen Potentialveränderungen mit drei vertikalen Linien gekennzeichnet. Die Potentialveränderung propagiert von der Elektrode E5 zu den anderen Elektroden (Pfeile). Das Integral der Power ist in den Kanälen 7 - 12 dargestellt und zeigt die dazugehörige Depression der spontanen Aktivität mit anschließender Erholungsphase (Pfeile). Kanäle 13 und 14 zeigen die Potentialveränderungen an den EEG-Elektroden FC6 (dunkelblau) und F4 (hellblau) mit dem dazugehörigen Integral des EEG-Power in Kanälen 15 und 16. Im Gegensatz zu der subduralen Aufnahme ist im EEG keine Ausbreitungsrichtung der Potentialveränderung und der Depression zuerkennen. (B) Einen Tag später traten in hoher Frequenz hintereinander SDs auf. Anordnung der Kanäle wie in A mit den zusätzlich gezeigten EEG Elektroden AF8 und CP6. Kanal 17 verdeutlicht anhand der Elektrode F4 das die Depressionsphasen nicht zu erkennen sind obwohl eine Rückkehr der spontanen Aktivität in den subduralen Elektroden eindeutig zu erkennen ist. (Abbildung und Text übersetzt aus [165])

### 4. Diskussion

#### 4.1 Besteht eine Infarktprogression beim malignen Schlaganfall auch zu einem späten Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs?

Die größte Infarktzunahme geschieht während der subakuten Phase. Unter Verwendung unterschiedlichster Bildgebungstechniken konnte nachgewiesen werden, dass kurz nach der MCA-Okklusion die Penumbra in etwa dieselbe Größe aufweist wie der Infarktkern. Nach 3 Stunden ist die Penumbra nur noch halb so groß und nach 6 bis 8 Stunden ist die Penumbra irreversibel geschädigt und Teil des Infarktkerns.

Inwiefern es bei Patienten mit einem malignen Schlaganfall auch nach einer Hemikraniektomie zu einer Läsionsprogression kommt, wurde bislang nicht systematisch untersucht. Die volumetrische Analyse ist ein sehr zuverlässiges Verfahren, um eine verzögerte Infarktprogression zu bestimmen, die durch sekundären Einfluss zustande gekommen sein kann.

Mit Hilfe der Volumetrie von Tag 1 und Tag 7 konnte bei 22 (49%) von 45 untersuchten Patienten eine verzögerte Infarktprogression festgestellt werden. Das initiale postoperative Infarktvolumen betrug  $352 \pm 124 \text{ cm}^3$  und die Schwellung lag bei  $19 \pm 9 \text{ cm}^3$ . Die mittlere Infarktprogression dieser Patienten lag bei  $32,6 \pm 37,3 \text{ cm}^3$ . Das mittlere Alter betrug  $56 \pm 11$  Jahre und 28 (62%) der Patienten waren männlich.

Die Vergrößerung des Infarktes von dem Infarktkern über den Bereich der Penumbra hinaus ist ein dynamischer Prozess und kann auch im späten Krankheitsverlauf durch sekundäre Phänomene, wie ein vasogenes Ödem, inflammatorische Prozesse und Apoptose induziert werden. Eine Vielzahl von elektrischen und biologischen Störungen interagieren bei der fortschreitenden Zellschädigung während einer Ischämie [13]. Eine durchaus akzeptierte Hypothese ist, dass CSDs in der Periinfarktregion eine wichtige Rolle bei der Auslösung einnehmen und eine kontinuierliche Stimulation der molekularen/biochemischen Kaskaden von Zellschädigungen induzieren [166, 167]. Aufgrund der reduzierten hämodynamischen Kapazität im Periinfarktgebiet und die Möglichkeit, dass der CBF invers mit einer CSD gekoppelt ist und so eine Hypoämie anstatt einer Hyperämie entsteht, verhindert, dass der Stoffwechselbedarf gedeckt ist. Trotz dieser erhöhten Stoffwechselbelastung, die während jeder CSD auftritt, führt dies zu einer Hypoxie und einer stufenweisen Erhöhung der Laktatkonzentrationen. Dieser Zusammenhang wird auch durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt. Die pathogenetische Bedeutung der CSDs für das Fortschreiten der irreversiblen

Schädigung wird durch ihre lineare Beziehung zwischen der Anzahl von CSDs und dem ATP-Mangel zusätzlich unterstützt [91].

Therapien, einschließlich der Neuroprotektion durch die Blockierung der zellulären, biochemischen und molekularen Mechanismen der ischämischen Schädigung, könnten zur Rettung des Periinfarktgewebes beitragen und sollten zukünftig die Behandlungsstrategie erweitern und ergänzend eingesetzt werden.

### 4.2 Wie ist die verzögerte hämodynamische Reaktion bei Patienten mit malignem Schlaganfall bei dem Auftreten von CSDs?

CSDs können Änderungen in dem elektrochemischen Gradienten, im CBF und der Sauerstoffzufuhr sowie pH- und Ionen-Verschiebungen bewirken [77, 78, 85, 99, 163]. Die hämodynamische Reaktion auf CSDs kann durch das Anwenden des LASCA-Imagings in einer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung dargestellt werden. Das LASCA-Imaging ist daher ein gutes Verfahren, um die Ausbreitung von CSDs zu studieren. Der erste Versuchsaufbau, um CSDs mit dem LASCA-Imaging zu beurteilen, erfolgte im Jahr 2001 [168]. Seitdem hat diese Technologie erheblich zu einem besserem Verständnis über die Auswirkung von CSDs bei experimenteller Ischämie beigetragen [77, 78, 85, 86]. Experimentell konnte mit dem LASCA-Imaging nachgewiesen werden, dass je nach Entfernung zum Infarktkern, eine CSD mit einer monophasischen Hypoperfusion (in der Nähe des Infarktkerns), einer biphasischen Hypoperfusion mit Hyperperfusion (bei einem mittleren Abstand zum Infarktkern) oder einer monophasischen Hyperämie (in der Peripherie der Ischämie) assoziiert sein kann [77, 85, 169]. Neben dieser Ausbreitung konnte auch gezeigt werden, dass CSDs um den Infarktkern kreisen, so dass immer mehr Gewebe in eine Hypoperfusion gerät [85].

Leão entdeckte 1944, dass in einem gesunden Gewebe eine transiente Vasodilation an CSDs gekoppelt ist [163]. Diese gefäßerweiternde, hyperämische Reaktion liefert die benötigte Energie, die durch das Auftreten von CSDs verbraucht wurde [170]. Trotz dieser hyperämischen Antwort kann eine transiente Gewebhypoxie in den weiter entfernten Geweben gefunden werden. Unter solchen physiologischen Bedingungen, folgt nach einer CSD eine Oligämie und es besteht eine vaskuläre Störung [171]. Dieser Zustand erschwert die Versorgung mit Sauerstoff und Glukose in der Penumbra [137, 172].

Diese Substudie gab Aufschluss über die CSD assoziierten räumlichen hämodynamischen Veränderungen und die Veränderungen des IOS bei Patienten mit malignem Schlaganfall. Im Gegensatz zu experimentellen Befunden, die Aussagen, dass CSDs mehr oder weniger über die gesamte Hemisphäre zu beobachten sind, zeigten die vorliegenden Ergebnisse hämodynamische Antworten in nur einem kleinem Bereich der Perinfarktregion. CSDs waren entweder mit einer Hyperperfusion, einer biphasischen Reaktion oder mit einer Hypoperfusion vergesellschaftet. Es fand sich weder eine radiale Ausbreitung noch konnte eine umkreisende CSD beobachtet werden. Diese lokale Beschränkung könnte darauf zurückzuführen sein, dass es sich vorliegend nicht um eine experimentelle Studie handelt. Eine weitere Erklärung dafür ist die Tatsache, dass nur ein kleiner Bereich der Oberfläche des Kortex betroffen ist und der Rest vielleicht im Sulcus und in der Fissur verläuft. Zusätzlich könnte es mit dem verzögerten Beobachtungszeitraum (12 - 43 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls) zusammenhängen.

Diese lokale Beschränkung der CSDs könnte in klinischer Hinsicht eine Erklärung dafür sein, warum ischämische Schlaganfälle in der Regel nicht mit einer Migräneaura verbunden sind [173]. Zahlreiche Studien haben belegt, dass Spreading Depression ähnliche Phänomene mit der Migräneaura in Verbindung gebracht werden können. Dabei ist vor allem der okzipitale, visuelle Kortex betroffen. Milner bemerkte schon 1959 [174], dass die Ausbreitungsgeschwindigkeit der visuellen Symptome gleich der Welle der Spreading Depolarization war. Was zu der Hypothese führte, dass CSDs die physiologische Grundlage für eine Aura sind. Diese Hypothese konnte später in zahlreichen bildgebenden Studien bestätigt werden [175, 176].

In Bezug auf die hämodynamischen Antworten auf die CSDs konnten auch Veränderungen des IOS aufgezeichnet werden. Das IOS kann ionische Verschiebungen, Änderungen im Blutvolumen oder der Sauerstoffzufuhr, eine Kalium-Akkumulation oder eine Zellschwellung darstellen [98]. Nicht jede hämodynamische Antwort war mit einer Signaländerung des IOS vergesellschaftet, was möglicherweise an der fehlenden speziellen Technik liegen könnte.

Bei 5 von 7 Patienten wurde eine mediane Infarktprogression von 28 cm<sup>3</sup> berechnet. Allerdings war es mir aufgrund der kleinen Patientenpopulation nicht möglich, eine Korrelation zwischen der Infarktprogression und der Häufigkeit der intraoperativen CSD sowie der damit verbundenen hämodynamischen Antwort aufzustellen.

### 4.3 Wie ist der räumliche und zeitliche Verlauf der hämodynamischen Antwort in Bezug auf CSDs?

Zur Wiederherstellung der Ionenhomöostase ist eine CSD normalerweise an eine Hyperämie gekoppelt. Im geschädigten Gewebe hingegen, wie bei Patienten mit einem malignen Schlaganfall ist eine CSD oft mit einer Hypoperfusion (inverse Kopplung) vergesellschaftet. In diesem Zusammenhang konnte ich fünf verschiedene hämodynamische Antworten beobachten: eine temporäre Hyperperfusion mit einem Rückgang zum Ausgangswert (Typ I) (10-mal), eine Hyperperfusion mit anschließendem positiven Plateau (Typ II) (7-mal), eine Hyperperfusion mit anschließender Hypovolämie (Typ III) (1-mal), eine vorübergehende Hypoperfusion mit Rückgang zum Ausgangswert (Typ IV) (3-mal) und eine dauerhafte Hypoperfusion (Typ V) (2-mal).

Die am meisten vorkommende Reaktion auf eine CSD ist eine Hyperämie, die gleichzeitig oder kurz nach der Depolarisation einsetzt. In Folge der Hyperämie sinkt in der Regel der Blutfluss unter den Ausgangswert. Diese Oligämie kann bis zu einer Stunde anhalten [177, 178]. Andere Studien berichten, dass es vor der hyperämischen Phase eine vorübergehende Hypoperfusion auftritt [76, 179].

Die lang anhaltende Phase der Oligämie konnte ich bei den beobachteten hyperämischen Antworten nicht feststellen. Das könnte an dem kurzen intraoperativen Aufzeichnungszeitraum liegen oder an dem späten Beobachtungszeitraum von 12 - 43 Stunden nach Auftreten des Schlaganfalls. Im Gegensatz dazu konnte ich eine bisher in der Literatur nicht beschriebene hyperämische Antwort mit einem positiven Plateau beobachten. Der gemittelte positive Höchstwert der hämodynamischen Antwort lag bei  $58 \pm 30\%$  gegenüber dem Ausgangswert (100%). Das positive Plateau lag bei  $28 \pm 22\%$ .

Von den 19 aufgezeichneten hämodynamischen Antworten auf CSDs waren nur 5 Antworten mit einer Hypoperfusion assoziiert. Die hypoämische Antwort lag bei  $-16 \pm 6\%$  unter dem Ausgangswert und das negative Plateau bei  $-37 \pm 20\%$ .

Eine funktionelle Hyperämie könnte unter pathologischen Bedingungen, in denen ein erhöhter Energieverbrauch notwendig wäre, von großer Bedeutung sein, um den neuronalen Tod zu verhindern. Aber unter solchen Bedingungen ist die neurovaskuläre Kopplung teilweise gestört.

CSDs bewirken eine extrazelluläre Erhöhung der Kaliumkonzentration, welche eine Depolarisation von Neuronen und Astrozyten induziert. Als Folge kommt es zu einem Anstieg der extrazellulären Glutamatkonzentration aufgrund einer vermehrten Freilassung

und einer verminderten Aufnahme durch Neurone. Glutamat spielt eine wichtige Rolle bei der Neurotransmitter-vermittelten Regulierung der zerebralen Durchblutung. Freigesetztes Glutamat aktiviert die neuronalen NMDA-Rezeptoren, was zu einem  $\text{Ca}^{2+}$  Einstrom und zu einer Aktivierung der Stickstoffmonoxid-Synthase führt. Das freigesetzte NO führt zu einer Gefäßdilatation [180] (Abb. 27).

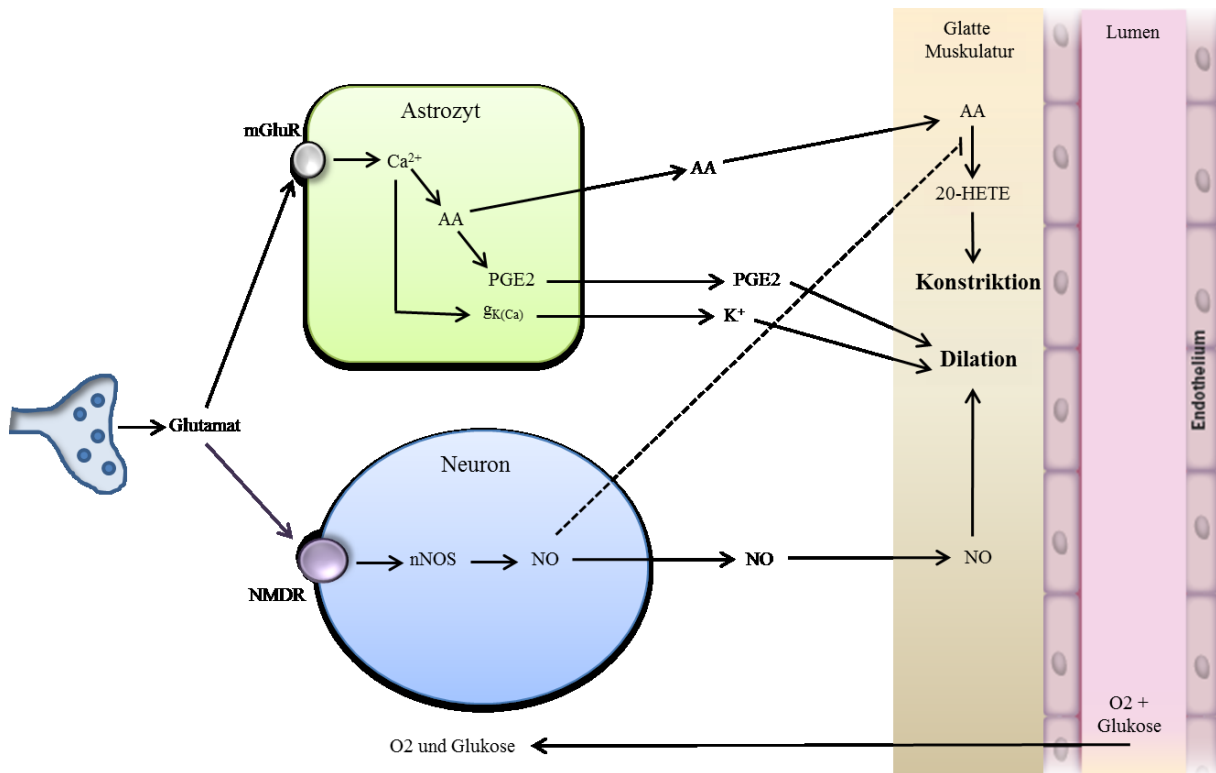
Experimentell konnte gezeigt werden, dass Glutamat durch neuronale Aktivität freigesetzt wird und an metabotrope Glutamatrezeptoren der Astrozyten bindet sowie eine Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration induziert. Dieser Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration sorgt für eine Öffnung der spannungsabhängigen Kalzium-aktivierbaren Kaliumkanäle in den Astrozyten, was zur Freisetzung von Kalium führt [181]. Dieser Mechanismus der Kaliumfreisetzung konnte *in vivo* zur Regulation des Blutflusses bestätigt werden [182, 183].

*In vivo* wurde zudem bestätigt, dass in kortikalen Astrozyten durch Glutamat induzierten intrazellulären Kalziumanstieg eine Gefäßdilatation induziert wird, die zu einem Teil (~70%) durch Prostaglandin verursacht wird [184, 185].

Eine CSD induzierte anhaltende Reduzierung des Blutflusses kann durch die von Astrozyten aktivierte 20-Hydroxyeicosatetraensäure (20-HETE) verursacht sein. Diese induzierte Vasokonstriktion kann durch eine Reduzierung der erhöhten intrazellulären Kalziumkonzentration verhindert werden [186]. Während der anhaltenden Vasokonstriktion ist die normale funktionelle Hyperämie gestört. Die Gefäßverengung ist teilweise auf eine Beeinträchtigung des NO-System zurückzuführen [71, 187]. Die Tatsache, dass die Sauerstoffversorgung durch das Blut teilweise von der Freisetzung des gefäßerweiterten NO abhängt, welcher Sauerstoff für die Bildung benötigt, ist auf eine negative Rückkopplungsschleife zurückzuführen. Ein erhöhter Energieverbrauch senkt die Sauerstoffkonzentration [188] und vermindert die Produktion von NO. Der NO-Rückgang führt zu einem verminderten Blutfluss und zu einer Sauerstoffreduzierung. Die daraus resultierende Hyperkapnie mit gleichzeitiger metabolischer Azidose wirkt vasodilatatorisch. Die Sauerstoffreduzierung resultiert in einer Erhöhung der extrazellulären Laktatkonzentration, was die Aufnahme von Prostaglandin-E2 (PGE2) aus dem Extrazellulärraum verhindert und eine Gefäßdilatation induziert wird [185]. Laktat ist so in der Lage einen vermehrten Blutfluss zu induzieren [189]. Dieser Effekt erklärt teilweise warum in Menschen und Ratten *in vivo* der zerebrale Blutfluss durch den Laktat/Pyruvat-Quotienten geregelt wird [189].

Die Adenosinkonzentration steigt unter hypoxischen Bedingungen, weil vermehrt ATP abgebaut wird [190]. Bei Knock-out Mäusen, die kein Adenosin mehr produzieren, konnte bei myokardialer Hypoxie eine Vergrößerung der Herzinfarkte festgestellt werden. Zusätzlich konnte eine zelluläre protektive Wirkung nachgewiesen, da Adenosin an der ischämischen Präkonditionierung beteiligt ist [191]. Bei langanhaltender Hypoxie (>24h) konnte allerdings gezeigt werden, dass Adenosin vermehrt von der Adenosindesaminase abgebaut wird [192]. Eine Hemmung der Adenosindesaminase in der akuten Phase einer Hypoxie könnte als therapeutische Strategie nutz voll sein.

Die pathophysiologischen Mechanismen zur Regulation des CBFs bleiben in Bezug auf die CSDs in unserer Studie unklar. Wie unterschiedlich stark der Einfluss der einzelnen vasoaktiven Mediatoren ist und wann welcher zum Einsatz kommt ist schwer nachzuweisen. Ob CSDs einen schützenden oder schädigenden Effekt haben, bleibt in dieser Studie mit dem Beobachtungszeitraum von 12 - 43 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls, unklar. Insoweit sind weitere Untersuchungen mit dem Schwerpunkt auf die Polarität der hämodynamischen Antwort in Bezug auf Infarktprogression erforderlichlich.



**Abb. 27 Regulation des zerebralen Blutflusses durch Glutamat**

Dargestellt sind durch Astrozyten und Neuronen induzierte Signalwege. Durch freigesetzte Signalstoffe sind sie in der Lage den Blutfluss zu beeinflussen. Auf der rechten Seite ist ein Gefäßlumen gezeigt, welches durch

Endothelzellen und von glatter Muskulatur umgeben ist. Die Bindung von Glutamat an den metabotropen Glutamatrezeptor (mGluR) der Astrozyten bewirkt einen Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration. Über die Produktion von Arachidonsäure (AA) entsteht Prostaglandin (PGE<sub>2</sub>), was zu einer Gefäßdilatation führt. Freigesetzte Arachidonsäure führt über die Aktivierung von 20-Hydroxyeicosatetraensäure (20-HETE) zu einer Gefäßkonstriktion. Der Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration induziert eine Öffnung der spannungsabhängigen Kalzium-aktivierbaren Kaliumkanäle  $g_{K(Ca)}$  in den Astrozyten, was zu einer Freilassung von Kalium führt, welches ebenfalls zu einer Gefäßdilatation führt.

Bindet Glutamat an den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDR) der Neurone wird über die neuronale Stickstoffsynthase (nNOS) Stickstoffmonoxid (NO) freigesetzt. NO ist in der Lage die Herstellung des Vasokonstriktors 20-HETE zu hemmen (gestrichelte Linie) als auch selbst eine Gefäßdilatation zu induzieren. (modifiziert nach Attwell, 2010 [67])

#### 4.4 Akkumuliert Glutamat im Periinfarktgewebe und gibt es einen Konzentrationsgradienten vom Infarkt zur Peripherie?

Hämodynamische Faktoren, die mit einer Infarktprogression assoziiert sein können, haben im Vergleich zu biochemischen Veränderungen eine globalere Auswirkung, die nur innerhalb der Periinfarktregion einen lokalisierten Einfluss zu haben scheinen [15, 16, 20]. Diese Hypothese stimmt mit den experimentellen Ergebnissen von Woitzik et al. überein, in denen festgestellt wurde, dass erhöhte Glutamatkonzentrationen vor allem in der Periinfarktregion zu messen sind [20]. In dieser Studie konnte signifikant erhöhtes Glutamat im Periinfarktbereich nachgewiesen werden, welches möglicherweise das angrenzende Gewebe per Akkumulation und Diffusion aus dem Infarktkern schädigt.

In der zweiten Substudie konnte im zeitlichen Verlauf bei den Patienten ohne Infarktprogression eine Abnahme der Glutamatkonzentration beobachtet werden, die den Schwellenwert von unter 10 - 25  $\mu\text{mol/L}$  [160, 161] erreicht. In den ersten 12 bis 36 Stunden nach der Operation zeigten die Messungen bei Patienten mit einer Infarktprogression im Zeitverlauf signifikant erhöhte Glutamatkonzentrationen. Dies kann eine progressive Gewebeschädigung widerspiegeln. Andererseits kann die erhöhte Glutamatkonzentration auch ein Teil des pathologischen Mechanismus der Infarktprogression sein. Experimentell wurde anhand von Glutamatantagonisten eine deutliche Verringerung der Läsion gezeigt [193, 194]. Das lässt auf eine deutliche exzitotoxische Wirkung des Glutamats schließen. Die Behandlung mit einem Glutamatantagonisten in der frühen Phase des Schlaganfalls könnte zu geringeren Gewebeschäden führen. Es gibt einige Erklärungsansätze, warum klinische Studien mit NMDA-Rezeptor-Antagonisten scheiterten. Dazu gehört eine schlechte Studiengestaltung, ungenügende Stichproben aufgrund der heterogenen Patientenpopulation, ein Mangel an



einheitlichen Standards, Nebenwirkungen, welche die wirksame Dosis verhindern, und eine zu späte Aufnahme und Diagnose der Patienten, was eine rechtzeitige Behandlung verhindert [49, 195-197].

Der NMDA-Rezeptor aktiviert in erster Linie einen Signalweg, der für das Überleben der Neurone (NSC = *neuronal survival-signaling complex*) verantwortlich ist, und andere funktionell beitragende Signalkomplexe, welche unter anderem für die Reifung neuronaler Schaltkreise, das Lernen, das Gedächtnis und andere Verhaltensfunktionen zuständig sind. Allerdings kann eine übermäßige Stimulation des NMDA-Rezeptors unter pathologischen Bedingungen, wie bei einem Schlaganfall, das Gegenteil bewirken und den Signalweg aktivieren, der zum Tod der Neuronen führt (NDC = *neuronal death-signaling complex*) [198, 199]. Aktuell blockieren alle Behandlungen mit einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten alle Signalwege abwärts des Rezeptors. Die Blockade dieser neurologischen Funktion des Rezeptors kann zu unerwünschten Nebenwirkungen, wie z.B. zum Gedächtnisverlust, führen [196, 198]. Das erklärt, warum die Verwendung von NMDA-Rezeptoren-Antagonisten und die damit verbundene Inhibition des NSC das Schlaganfallereignis in einigen Studien noch verstärkt hat [200, 201]. Diese unerwünschten Nebenwirkungen haben den klinischen Einsatz von NMDA-Rezeptor-Blockern begrenzt.

Zwei dieser Faktoren, zum einem die schweren Nebenwirkungen aufgrund der Blockade der neuronalen Funktion des NMDA-Rezeptors und zum anderen die relative therapeutische Zeitspanne [195, 196], können durch Verwendung neuartiger Therapeutika, entwickelt auf der Grundlage des neuen Verständnisses des NMDA-Rezeptor-Signalweges, minimiert werden [199, 202-204]. Neu entwickelte Therapeutika erweitern selektiv den NSC [205-207] und/oder Blockieren den NDC [199, 202-204], ohne Auswirkungen auf andere NMDA-Rezeptor induzierte Signalwege zu haben, wodurch die Wirksamkeit erhöht wird und Nebenwirkungen vermindert werden. Experimentell konnte bei der Gabe der neuen Therapeutika auch noch viele Stunden nach Schlaganfallereignis eine Wirksamkeit erreicht werden [198, 199, 203, 205].

### 4.5 Gibt es einen Zusammenhang zwischen den gemessenen metabolischen Mikrodialysemarkern von Glukose, Laktat und Pyruvat in Bezug auf die Infarktprogression?

Die Mikrodialyse ist ein effektives Instrument zur Untersuchung der biochemischen Veränderungen des Extrazellulärraums und hat somit ein großes Potential für die Erforschung der Pathophysiologie akuter Hirnschädigungen. Zudem kann sie Aufschluss über die Reaktion auf Interventionen erbringen.

Es gibt eine Reihe von Studien, die biochemische Veränderungen im Periinfarktgewebe untersucht haben [17-19, 208, 209]. Jedoch fand die Platzierung der Sonden nicht präzise an der Infarktgrenze statt, da diese nicht mit Hilfe visueller Bestätigung durchgeführt wurde.

Heiss et al. bestätigte im Jahr 2001, dass eine Infarktprogression bei Schlaganfallpatienten durch sekundäre CBF-unabhängige Mechanismen verursacht sein kann [210]. Dies löste die Diskussion aus, ob CBF-Änderungen und die sekundären Mechanismen miteinander assoziiert sind. Mit fortschreitender Infarktprogression sprechen allerdings mehrere Faktoren für eine Entkopplung von CBF und den sekundären Mechanismen: (I) Mit laufender Schlaganfall-Entwicklung beeinflussen sekundäre und biochemische toxische Mediatoren auch Gebiete mit weniger ausgeprägter CBF-Reduktion [108], (II) eine Laktatazidose oder der verminderte Glukoseverbrauch [211] wurden in einem bemerkenswerten Abstand zum Infarkttrand gemessen und waren praktisch über die gesamte Hemisphäre verteilt, (III) eine Infarktprogression konnte bei experimenteller Ischämie durch Unterdrückung der sekundären Signalwege unabhängig vom CBF vermindert werden [194]. Die Ergebnisse bezüglich der Metabolitenkonzentrationen im infarktnahen Bereich zeigten Glukosekonzentrationen unter dem Schwellenwert. Im infarktfernten Bereich wurden bei Patienten mit Infarktprogression signifikant niedrigere Konzentrationen gemessen. Im Zeitverlauf blieben diese auch unter dem Schwellenwert. Die deutlich erhöhten Laktatkonzentrationen im infarktnahen und infarktfernten Bereich geben einen Hinweis auf das Ausmaß des anaeroben Stoffwechsels. Es konnten zwischen der Patientengruppe mit Infarktprogression und der Patientengruppe ohne Infarktprogression keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Back et al. zeigte, dass die Verteilung des Laktats und die daraus resultierende Azidose über die gesamte betroffene Hemisphäre vorliegt [211]. Die vermutlich weitausgedehnte Laktatazidose konnte in dieser Arbeit noch einmal bestätigt werden. Die Glukose- und Laktatkonzentrationen verdeutlichen zusammen, dass im betroffenen Periinfarktgewebe die Substratzufuhr eingeschränkt ist und ein anaerober Stoffwechsel stattfindet. Für die Patientengruppe ohne Infarktprogression habe ich im infarktnahen Bereich zum Ende der Messperiode eine

signifikante Erhöhung für die Pyruvatkonzentration gemessen. Im Gegensatz dazu blieb die Konzentration für Pyruvat bei der Patientengruppe mit Infarktprogression dauerhaft, knapp um den Schwellenwert, erniedrigt. Diese Daten deuten auf einen zunehmend aeroben Stoffwechsel bei Patienten ohne Infarktprogression hin. Es konnte in mehreren experimentellen Studien gezeigt werden, dass eine erhöhte Pyruvatkonzentration sich protektiv auf das Gewebe auswirkt [126, 128, 129, 212]. Timofeev et al. zeigte im Jahr 2011 in einer ersten klinischen Mikrodialysestudie bei 127 Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma, dass eine erhöhte Pyruvatkonzentration sich positiv auf das neurologische Ergebnis auswirkt [213]. Inwiefern die erhöhten Pyruvatkonzentrationen nur eine verbesserte Stoffwechselsituation darstellen oder dieses Substrat auch neuroprotektive Funktionen hatte, muss in weiteren Studien geklärt werden.

Der Laktat/Pyruvat-Quotient reflektiert ein vermindertes Sauerstoffangebot sowie eine Azidose wieder und ist ein eindeutiger Marker für eine Stoffwechselkrise [214]. Der Laktat/Pyruvat-Quotient wird über das  $\text{NADH/NAD}^+$  im Gleichgewicht gehalten. Unter hypoxischen Bedingungen kommt es zu einem intrazellulären Anstieg von NADH. Im Extrazellulärraum akkumuliert Laktat und es kommt zu einem erhöhten Laktat/Pyruvat-Quotient. Der angegebene Schwellenwert von unter 30 [160], welcher auf einen intakten Stoffwechsel hinweist, wurde in der vorliegenden Studie nicht erreicht. Dies verdeutlicht nochmal, dass unsere Sonden deutlich im metabolisch beeinträchtigten Gewebe platziert wurden. Der signifikant erhöhte Quotient am Anfang der Messperiode bei Patienten mit einer Infarktprogression deutet zusätzlich auf den metabolischen schlechten Zustand hin.

#### 4.6 Haben CSDs einen Einfluss auf die Mikrodialysekonzentrationen von Glutamat, Glukose, Laktat und Pyruvat?

Die mögliche Anreicherung der toxischen Mediatoren im Randbereich des Infarktes und deren Verbreitung und Diffusion in das umliegende Gewebe können zu Schäden und einer Infarktprogression führen. Dies konnte sowohl tierexperimentell als auch im Menschen beobachtet werden.

Da sich CSDs über weite Hirnareale ausbreiten können, tragen diese im Gegensatz zur diffusionsvermittelten Schädigung wahrscheinlich zu einer weit verbreiteten Infarktprogression bei. Im Jahre 2011 konnte Hartings et al. eine signifikante Assoziation

zwischen CSDs und einem schlechterem Krankheitsverlauf bei Schädel-Hirn-Trauma Patienten zeigen [109].

Da CSDs einen vermehrten Stoffwechselbedarf induzieren [215], reicht unter diesen Umständen der Glukosespeicher der Astrozyten und Neurone nicht aus, um die Defizite des oxidativen Stoffwechsels zu kompensieren. Dies kann zu einem Versagen der  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase führen und induziert eine intrazelluläre Akkumulation von  $\text{Na}^+$ . Durch die Aktivierung der spannungsabhängigen Kaliumkanäle wird die Depolarisation verstärkt und kann sich durch die Diffusion von extrazellulärem Kalium ausbreiten.

Der Ausfall der  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase kann zu einer Astrozytenschwellung und einer nachfolgenden Schwellung der Mitochondrien führen, was zu ihrer Funktionsveränderung beträgt [216, 217]. Als Reaktion auf die Schwellung der Astrozyten öffnen sich Kanäle und Glutamat kann in den Extrazellulärraum diffundieren [218]. Eine Umkehr des astrozytären Glutamattransporters konnte zusätzlich beobachtet werden [219]. Der daraus resultierende dramatische extrazelluläre Anstieg von Glutamat führt zu exzitotoxischer NMDA-Rezeptoraktivierung und zu einer mitochondrialen Kalziumüberladung. Dies induziert eine mitochondriale Depolarisation und den Zelltod durch Apoptose und/oder Nekrose [220]. Als Folge der intrazellulären Glutamatdepletion stehen Glutamat und Glutamin nicht mehr als energetische Substrate zur Verfügung und stellen einen weiteren Faktor für die metabolische Krise dar [221]. Aufgrund des extremen Anstiegs von intrazellulärem Kalzium und dem Zusammenbruch der Ionengradienten sowie der Freisetzung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat verursachen CSDs weitere Gewebeschäden und können für eine Infarktprogression verantwortlich sein. Takagi et al. zeigte, dass durch CSDs eine weitere Ausschüttung von Glutamat induziert wird und eine Korrelation mit der Infarktgröße aufgestellt werden kann [222].

Um festzustellen, ob CSDs mit einer Änderung der gemessenen Mikrodialysatkonzentrationen einhergeht, wurden in dieser Arbeit die Werte von 18 Patienten stündlich miteinander korreliert. Insgesamt wurden 2357 Stunden ausgewertet sowie 749 CSDs und 174 ISDs detektiert.

Im infarktfernten Bereich war ein hoher Anstieg von den Glutamatkonzentrationen bei dem Auftreten von SDs im Vergleich zu den Stunden davor und danach zuerkennen. Hinsichtlich der Glukosekonzentrationen sind bei dem Auftreten von SDs niedrigere Konzentrationen gemessen worden. Gleichzeitig war eine Steigerung in den Laktatkonzentrationen zu beobachten. Dies verdeutlicht den von CSDs induzierten anaeroben Stoffwechsel und die daraus resultierende Stoffwechselkrise. Die Pyruvatkonzentrationen

zeigten einen Trend zu niedrigeren Werten als Reaktion auf SDs. Die Ergebnisse einer aktuellen Studie von Sakowitz et al. unterstützen meine Ergebnisse, dass CSDs einen Einfluss auf den Stoffwechsel und die Homöostase im menschlichen Gehirn haben [223].

Zusätzlich wäre zu klären, ob CSDs und die damit verbundenen Konzentrationsänderungen einen Einfluss auf eine Infarktprogression haben. Für diese Analyse und die statistische Auswertung der Konzentrationsveränderungen in Bezug auf die SDs ist ein größeres Patientenkollektiv aussagekräftiger.

### 4.7 Metabolische Erfassung mit Hilfe der Hochfrequenz-Mikrodialyse

Um die direkten und dynamischen Effekte von CSDs zu ermitteln wurde bei einigen Patienten mit malignem Schlaganfall und auch bei Patienten mit einer aneurysmalen Subarachnoidalblutung die Hochfrequenz-Mikrodialyse eingesetzt.

CSDs sind in der Lage eine Dilatation der Gefäße zu induzieren um die Verfügbarkeit von Sauerstoff und Glukose zu erhöhen. Aufgrund dessen wird der regionale Blutfluss während der neuronalen Depressionsphase erhöht. Erst nach der neuronalen Repolarisation folgt nach der Vasodilatation eine Vasokonstriktion und kann zu einer spreading oligemia führen [224].

Dreier et al. zeigte 2009, dass CSDs entweder mit einer physiologischen, fehlenden oder inversen Blutflussantwort gekoppelt sind. Die jeweilige Blutflussantwort resultiert in einer entsprechenden  $p_{ti}O_2$  Veränderungen und ist für die Verfügbarkeit der Energie während einer CSD von Bedeutung [79].

In dem hier gezeigten Aufzeichnungsausschnitt sind 2 CSDs zuerkennen, die zu einer Reduktion der spontanen Aktivität führen und mit einer inversen CBF-Antwort mit induzierter Hypoxie gekoppelt sind. Eine deutliche Reduzierung in den Glukosekonzentrationen als direkten Einfluss der CSD, wie Feuerstein et al. [139] zeigte, konnte ich in den Aufzeichnungen nicht beobachten. Obwohl die CSDs mit einer inversen CBF-Antwort gekoppelt sind, konnte ich nur eine leichte Reduktion der Glukose im Zeitverlauf messen.

### 4.8 Sind durch CSDs induzierte Veränderungen in der spontanen Aktivität auch mit dem EEG erkennbar?

Durch Kombination des invasiven Neuromonitorings mit der subduralen Streifenelektrode, der Sauerstoffpartialdrucksonde, der Messung der regionalen Hirndurchblutung und das Verwenden der Mikrodialyse ist eine Beurteilung über die Pathophysiologie bei Patienten mit einem malignem Schlaganfall oder einer Subarachnoidalblutung möglich.

Zu beachten ist, dass lokale Infektionen oder Blutungen in Folge der invasiven Sondenimplantation auftreten können [225, 226].

Dieser Nachteil der Sondenimplantation ist auf die Patienten begrenzt, die einen neurochirurgischen Eingriff benötigen. Das ultimative Ziel für die diagnostische Entwicklung sollte ein nicht-invasives Monitoring sein, welches durch den Vergleich mit einem invasiven Monitoring validiert wurde. Die hier vorliegende Studie stellt einen ersten wichtigen Schritt in diese Richtung dar. Bei Patienten mit einem malignen Schlaganfall und bei Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung wurden die Veränderungen in der spontanen Aktivität in den ECoG-Aufnahmen parallel mit denen der EEG-Aufnahme verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass der charakteristische Aktivitätsverlust im AC-EEG durch Cluster von CSDs induziert ist, welche assoziiert sind mit einer Depression der spontanen Aktivität. Darüber hinaus wurden zwei weitere viel versprechende Signale während der DC-EEG-Aufzeichnung identifiziert. Aufgrund des kapazitiven Widerstandes der Dura und des Schädels war es bislang schwierig im EEG die langsamen, durch eine SD ausgelösten Potentialveränderungen eindeutig zu interpretieren [227]. In der vorliegenden Studie konnte bestätigt werden, dass die Mehrheit der langsamen Potentialveränderungen des ECoG von langsamen Potentialveränderungen im EEG begleitet wird [165]. Im Gegensatz zu der subduralen Aufnahme ist im EEG keine Ausbreitungsrichtung der Potentialveränderung und der Depression zuerkennen. Dies wird an der Tatsache liegen, dass die EEG-Signale eine Summation der Signale sind und von übereinanderliegenden Signalen über die gesamte Hemisphäre beeinflusst werden.

Mit der Verwendung des EEG ist es trotz alledem möglich, langsame Potentialveränderungen und eine Depression der spontanen Aktivität an einer größeren Patientenpopulation aufzuzeichnen. Da das EEG sofort angewendet werden kann, ermöglicht es eine gezielte Behandlung zu einem frühen Zeitpunkt.

Um eine qualitativ hochwertige Aufzeichnung sicherzustellen, ist allerdings geschultes Personal notwendig. Dies gilt auch für die Auswertung der enormen Mengen an EEG-Daten, damit es aufgrund der Vielzahl an Artefakten nicht zu Interpretationsfehlern kommt.

Eine Weiterentwicklung sollte es in Zukunft möglich machen, das Fortschreiten der neuronalen Schädigung mit induzierter Progression einfacher zu machen. Dafür ist es notwendig, einen Schwellenwert für die Dauer der CSD-induzierten Depression der spontanen Aktivität durch ECoG oder EEG zu spezifizieren, welcher eine Beurteilung über Infarktprogression oder eine verzögerte Ischämie bei Subarachnoidalblutungen zulässt [227].

Für diese Analyse müsste die Aufzeichnung von langsamen Potentialveränderungen einen Unterschied zwischen einer CSD-induzierten Depression der spontanen Aktivität und einer Depression, die durch z.B. Sedativa hervorgerufen wurde, eindeutig identifizieren lassen. Darüber hinaus ist ein besseres Verständnis über die komplexen Artefakte notwendig. Auch die Ausbreitung der CSD ist ein Kriterium, was von anderen bioelektrischen Phänomenen und Artefakten zu unterscheiden wäre. Auch hierbei sind die simultanen ECoG-Aufzeichnungen zur Validierung hilfreich.

5. Literaturverzeichnis

1. Lloyd-Jones, D., et al., *Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2010. **121**(7): p. 948-54.
2. Astrup, J., B.K. Siesjo, and L. Symon, *Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra*. Stroke, 1981. **12**(6): p. 723-5.
3. Heiss, W.D. and R. Graf, *The ischemic penumbra*. Curr Opin Neurol, 1994. **7**(1): p. 11-9.
4. Heinsius, T., J. Bogousslavsky, and G. Van Melle, *Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns*. Neurology, 1998. **50**(2): p. 341-50.
5. Ropper, A.H. and B. Shafran, *Brain edema after stroke. Clinical syndrome and intracranial pressure*. Arch Neurol, 1984. **41**(1): p. 26-9.
6. Hacke, W., et al., *'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs*. Arch Neurol, 1996. **53**(4): p. 309-15.
7. Berrouschot, J., et al., *Mortality of space-occupying ('malignant') middle cerebral artery infarction under conservative intensive care*. Intensive Care Med, 1998. **24**(6): p. 620-3.
8. Karonen, J.O., et al., *Combined diffusion and perfusion MRI with correlation to single-photon emission CT in acute ischemic stroke. Ischemic penumbra predicts infarct growth*. Stroke, 1999. **30**(8): p. 1583-90.
9. Baird, A.E., et al., *Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging*. Ann Neurol, 1997. **41**(5): p. 581-9.
10. Woitzik, J., et al., *Comparison of different intravascular thread occlusion models for experimental stroke in rats*. J Neurosci Methods, 2006. **151**(2): p. 224-31.
11. Hofmeijer, J., et al., *The time course of ischemic damage and cerebral perfusion in a rat model of space-occupying cerebral infarction*. Brain Res, 2004. **1013**(1): p. 74-82.
12. Schabitz, W.R., et al., *Neuroprotection by hyperbaric oxygenation after experimental focal cerebral ischemia monitored by MRI*. Stroke, 2004. **35**(5): p. 1175-9.
13. Hossmann, K.A., *Pathophysiology and therapy of experimental stroke*. Cell Mol Neurobiol, 2006. **26**(7-8): p. 1057-83.
14. Barone, F.C. and G.Z. Feuerstein, *Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics*. J Cereb Blood Flow Metab, 1999. **19**(8): p. 819-34.



15. Dirnagl, U., C. Iadecola, and M.A. Moskowitz, *Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view*. Trends Neurosci, 1999. **22**(9): p. 391-7.
16. Woitzik, J., T. Back, and C. Thome, *Flow-dependent versus spreading-like impairment of brain tissue integrity during focal cerebral ischemia and its consequences for neuroprotective strategies*. Front Biosci, 2008. **13**: p. 1500-6.
17. Berger, C., K. Kiening, and S. Schwab, *Neurochemical monitoring of therapeutic effects in large human MCA infarction*. Neurocrit Care, 2008. **9**(3): p. 352-6.
18. Dohmen, C., et al., *Identification and clinical impact of impaired cerebrovascular autoregulation in patients with malignant middle cerebral artery infarction*. Stroke, 2007. **38**(1): p. 56-61.
19. Dohmen, C., et al., *Prediction of malignant course in MCA infarction by PET and microdialysis*. Stroke, 2003. **34**(9): p. 2152-8.
20. Woitzik, J., et al., *Ischemia independent lesion evolution during focal stroke in rats*. Exp Neurol, 2009. **218**(1): p. 41-6.
21. Hofmeijer, J., H.B. van der Worp, and L.J. Kappelle, *Treatment of space-occupying cerebral infarction*. Crit Care Med, 2003. **31**(2): p. 617-25.
22. Bardutzky, J. and S. Schwab, *Antiedema therapy in ischemic stroke*. Stroke, 2007. **38**(11): p. 3084-94.
23. Ivamoto, H.S., M. Numoto, and R.M. Donaghy, *Surgical decompression for cerebral and cerebellar infarcts*. Stroke, 1974. **5**(3): p. 365-70.
24. Kjellberg, R.N. and A. Prieto, Jr., *Bifrontal decompressive craniotomy for massive cerebral edema*. J Neurosurg, 1971. **34**(4): p. 488-93.
25. van Leusen, H.J., J.T. Tans, and J.A. Wurzer, *[Hemicraniectomy for treatment of malignant medial cerebral artery infarction in 3 patients]*. Ned Tijdschr Geneesk, 2001. **145**(13): p. 639-43.
26. Koh, M.S., et al., *Is decompressive craniectomy for acute cerebral infarction of any benefit?* Surg Neurol, 2000. **53**(3): p. 225-30.
27. Sakai, K., et al., *Outcome after external decompression for massive cerebral infarction*. Neurol Med Chir (Tokyo), 1998. **38**(3): p. 131-5; discussion 135-6.
28. Juttler, E., et al., *Long-term outcome after surgical treatment for space-occupying cerebellar infarction: experience in 56 patients*. Stroke, 2009. **40**(9): p. 3060-6.
29. Oppenheim, C., et al., *Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging*. Stroke, 2000. **31**(9): p. 2175-81.
30. Gupta, R., et al., *Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review*. Stroke, 2004. **35**(2): p. 539-43.

31. Juttler, E., et al., *Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial*. Stroke, 2007. **38**(9): p. 2518-25.
32. Mergenthaler, P., et al., *Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function*. Trends Neurosci, 2013.
33. Leão, A.A.P., *Spreading depression of activity in the cerebral cortex* Journal of Neurophysiology 1944. **7**: p. 359-90.
34. Leao, A.A., *The slow voltage variation of cortical spreading depression of activity*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1951. **3**(3): p. 315-21.
35. Canals, S., et al., *Longitudinal depolarization gradients along the somatodendritic axis of CA1 pyramidal cells: a novel feature of spreading depression*. J Neurophysiol, 2005. **94**(2): p. 943-51.
36. Kraig, R.P. and C. Nicholson, *Extracellular ionic variations during spreading depression*. Neuroscience, 1978. **3**(11): p. 1045-59.
37. Kager, H., W.J. Wadman, and G.G. Somjen, *Conditions for the triggering of spreading depression studied with computer simulations*. J Neurophysiol, 2002. **88**(5): p. 2700-12.
38. Somjen, G.G. and J.L. Giacchino, *Potassium and calcium concentrations in interstitial fluid of hippocampal formation during paroxysmal responses*. J Neurophysiol, 1985. **53**(4): p. 1098-108.
39. Grafstein, B., *Mechanism of spreading cortical depression*. J Neurophysiol, 1956. **19**(2): p. 154-71.
40. Leis, J.A., L.K. Bekar, and W. Walz, *Potassium homeostasis in the ischemic brain*. Glia, 2005. **50**(4): p. 407-16.
41. Van Harreveld, A. and E. Fifkova, *Glutamate release from the retina during spreading depression*. J Neurobiol, 1970. **2**(1): p. 13-29.
42. Van Harreveld, A., *Two mechanisms for spreading depression in the chicken retina*. J Neurobiol, 1978. **9**(6): p. 419-31.
43. Somjen, G.G., *Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization*. Physiol Rev, 2001. **81**(3): p. 1065-96.
44. Mutch, W.A. and A.J. Hansen, *Extracellular pH changes during spreading depression and cerebral ischemia: mechanisms of brain pH regulation*. J Cereb Blood Flow Metab, 1984. **4**(1): p. 17-27.
45. Schock, S.C., et al., *Cortical spreading depression releases ATP into the extracellular space and purinergic receptor activation contributes to the induction of ischemic tolerance*. Brain Res, 2007. **1168**: p. 129-38.

46. Fabricius, M., L.H. Jensen, and M. Lauritzen, *Microdialysis of interstitial amino acids during spreading depression and anoxic depolarization in rat neocortex*. Brain Res, 1993. **612**(1-2): p. 61-9.
47. Gault, L.M., et al., *Changes in energy metabolites, cGMP and intracellular pH during cortical spreading depression*. Brain Res, 1994. **641**(1): p. 176-80.
48. Verkhratsky A, K.F., *NMDA Receptors in glia*. The Neuroscientist, 2007. **13**(1): p. 28-37.
49. Lee, J.M., G.J. Zipfel, and D.W. Choi, *The changing landscape of ischaemic brain injury mechanisms*. Nature, 1999. **399**(6738 Suppl): p. A7-14.
50. Traynelis, S.F., et al., *Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function*. Pharmacol Rev, 2010. **62**(3): p. 405-96.
51. Lipton SA, R.P., *Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders*. The New England Journal of Medicine 1994. **330**(9): p. 613-22.
52. Rossi, D.J., T. Oshima, and D. Attwell, *Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake*. Nature, 2000. **403**(6767): p. 316-21.
53. Pellerin, L. and P.J. Magistretti, *Sweet sixteen for ANLS*. J Cereb Blood Flow Metab, 2012. **32**(7): p. 1152-66.
54. Gandhi, G.K., et al., *Astrocytes are poised for lactate trafficking and release from activated brain and for supply of glucose to neurons*. J Neurochem, 2009. **111**(2): p. 522-36.
55. Dienel, G.A. and L. Hertz, *Astrocytic contributions to bioenergetics of cerebral ischemia*. Glia, 2005. **50**(4): p. 362-88.
56. Largo, C., J.M. Ibarz, and O. Herreras, *Effects of the gliotoxin fluorocitrate on spreading depression and glial membrane potential in rat brain in situ*. J Neurophysiol, 1997. **78**(1): p. 295-307.
57. Gill, R., et al., *The effect of MK-801 on cortical spreading depression in the penumbral zone following focal ischaemia in the rat*. J Cereb Blood Flow Metab, 1992. **12**(3): p. 371-9.
58. Iijima, T., G. Mies, and K.A. Hossmann, *Repeated negative DC deflections in rat cortex following middle cerebral artery occlusion are abolished by MK-801: effect on volume of ischemic injury*. J Cereb Blood Flow Metab, 1992. **12**(5): p. 727-33.
59. Hertle, D.N., et al., *Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury*. Brain, 2012. **135**(Pt 8): p. 2390-8.
60. Willie, C.K., et al., *Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases*. J Physiol, 2012. **590**(Pt 14): p. 3261-75.
61. Miekisiak, G., et al., *Cerebral blood flow response in adenosine 2a receptor knockout mice during transient hypoxic hypoxia*. J Cereb Blood Flow Metab, 2008. **28**(10): p. 1656-64.

62. Forstermann, U. and T. Munzel, *Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace*. Circulation, 2006. **113**(13): p. 1708-14.
63. Meno, J.R., A.C. Ngai, and H.R. Winn, *Changes in pial arteriolar diameter and CSF adenosine concentrations during hypoxia*. J Cereb Blood Flow Metab, 1993. **13**(2): p. 214-20.
64. Friebe, A. and D. Koesling, *Regulation of nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase*. Circ Res, 2003. **93**(2): p. 96-105.
65. MacLean, M.R., et al., *5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension*. Br J Pharmacol, 2000. **131**(2): p. 161-8.
66. Rodriguez-Pascual, F., et al., *Role of endothelin in the cardiovascular system*. Pharmacol Res, 2011. **63**(6): p. 463-72.
67. Attwell, D., et al., *Glial and neuronal control of brain blood flow*. Nature, 2010. **468**(7321): p. 232-43.
68. Heiss, W.D., et al., *Dynamic penumbra demonstrated by sequential multitracer PET after middle cerebral artery occlusion in cats*. J Cereb Blood Flow Metab, 1994. **14**(6): p. 892-902.
69. Heiss, W.D., et al., *Repeat positron emission tomographic studies in transient middle cerebral artery occlusion in cats: residual perfusion and efficacy of postischemic reperfusion*. J Cereb Blood Flow Metab, 1997. **17**(4): p. 388-400.
70. Dreier, J.P., et al., *Nitric oxide scavenging by hemoglobin or nitric oxide synthase inhibition by N-nitro-L-arginine induces cortical spreading ischemia when K<sup>+</sup> is increased in the subarachnoid space*. J Cereb Blood Flow Metab, 1998. **18**(9): p. 978-90.
71. Fabricius, M., N. Akgoren, and M. Lauritzen, *Arginine-nitric oxide pathway and cerebrovascular regulation in cortical spreading depression*. Am J Physiol, 1995. **269**(1 Pt 2): p. H23-9.
72. Duckrow, R.B., *A brief hypoperfusion precedes spreading depression if nitric oxide synthesis is inhibited*. Brain Res, 1993. **618**(2): p. 190-5.
73. Piilgaard, H., et al., *Cyclosporine A, FK506, and NIM811 ameliorate prolonged CBF reduction and impaired neurovascular coupling after cortical spreading depression*. J Cereb Blood Flow Metab, 2011. **31**(7): p. 1588-98.
74. Ayata, C., *Spreading depression and neurovascular coupling*. Stroke, 2013. **44**(6 Suppl 1): p. S87-9.
75. Yuzawa, I., et al., *Cortical spreading depression impairs oxygen delivery and metabolism in mice*. J Cereb Blood Flow Metab, 2012. **32**(2): p. 376-86.
76. Ayata, C., et al., *Pronounced hypoperfusion during spreading depression in mouse cortex*. J Cereb Blood Flow Metab, 2004. **24**(10): p. 1172-82.

77. Strong, A.J., et al., *Peri-infarct depolarizations lead to loss of perfusion in ischaemic gyrencephalic cerebral cortex*. Brain, 2007. **130**(Pt 4): p. 995-1008.
78. Shin, H.K., et al., *Vasoconstrictive neurovascular coupling during focal ischemic depolarizations*. J Cereb Blood Flow Metab, 2006. **26**(8): p. 1018-30.
79. Dreier, J.P., et al., *Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Brain, 2009. **132**(Pt 7): p. 1866-81.
80. Iadecola, C., *Bleeding in the brain: Killer waves of depolarization in subarachnoid bleed*. Nat Med, 2009. **15**(10): p. 1131-2.
81. Gursoy-Ozdemir, Y., et al., *Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9*. J Clin Invest, 2004. **113**(10): p. 1447-55.
82. Cunningham, L.A., M. Wetzel, and G.A. Rosenberg, *Multiple roles for MMPs and TIMPs in cerebral ischemia*. Glia, 2005. **50**(4): p. 329-39.
83. Jander, S., et al., *Cortical spreading depression induces proinflammatory cytokine gene expression in the rat brain*. J Cereb Blood Flow Metab, 2001. **21**(3): p. 218-25.
84. Jones, D.A., et al., *Dynamic changes in glucose and lactate in the cortex of the freely moving rat monitored using microdialysis*. J Neurochem, 2000. **75**(4): p. 1703-8.
85. Nakamura, H., et al., *Spreading depolarizations cycle around and enlarge focal ischaemic brain lesions*. Brain, 2010. **133**(Pt 7): p. 1994-2006.
86. Kumagai, T., et al., *Distinct spatiotemporal patterns of spreading depolarizations during early infarct evolution: evidence from real-time imaging*. J Cereb Blood Flow Metab, 2011. **31**(2): p. 580-92.
87. Nedergaard, M. and A.J. Hansen, *Spreading depression is not associated with neuronal injury in the normal brain*. Brain Res, 1988. **449**(1-2): p. 395-8.
88. Back, T., et al., *Induction of spreading depression in the ischemic hemisphere following experimental middle cerebral artery occlusion: effect on infarct morphology*. J Cereb Blood Flow Metab, 1996. **16**(2): p. 202-13.
89. Busch, E., et al., *Potassium-induced cortical spreading depressions during focal cerebral ischemia in rats: contribution to lesion growth assessed by diffusion-weighted NMR and biochemical imaging*. J Cereb Blood Flow Metab, 1996. **16**(6): p. 1090-9.
90. Takano, K., et al., *The role of spreading depression in focal ischemia evaluated by diffusion mapping*. Ann Neurol, 1996. **39**(3): p. 308-18.
91. Mies, G., T. Iijima, and K.A. Hossmann, *Correlation between peri-infarct DC shifts and ischaemic neuronal damage in rat*. Neuroreport, 1993. **4**(6): p. 709-11.
92. Dijkhuizen, R.M., et al., *Correlation between tissue depolarizations and damage in focal ischemic rat brain*. Brain Res, 1999. **840**(1-2): p. 194-205.

93. Hartings, J.A., et al., *Delayed secondary phase of peri-infarct depolarizations after focal cerebral ischemia: relation to infarct growth and neuroprotection*. J Neurosci, 2003. **23**(37): p. 11602-10.
94. Charriaut-Marlangue, C., et al., *Apoptosis and necrosis after reversible focal ischemia: an in situ DNA fragmentation analysis*. J Cereb Blood Flow Metab, 1996. **16**(2): p. 186-94.
95. Sakowitz, O.W., et al., *Preliminary evidence that ketamine inhibits spreading depolarizations in acute human brain injury*. Stroke, 2009. **40**(8): p. e519-22.
96. Malonek D, G.A., *Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping*. Science, 1996 **272**(5261): p. 551-4.
97. Villringer, A. and B. Chance, *Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function*. Trends Neurosci, 1997. **20**(10): p. 435-42.
98. Haglund, M.M., G.A. Ojemann, and D.W. Hochman, *Optical imaging of epileptiform and functional activity in human cerebral cortex*. Nature, 1992. **358**(6388): p. 668-71.
99. Yoon, R.S., et al., *Characterization of cortical spreading depression by imaging of intrinsic optical signals*. Neuroreport, 1996. **7**(15-17): p. 2671-4.
100. Strong, A.J., et al., *Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain*. Stroke, 2002. **33**(12): p. 2738-43.
101. Dreier, J.P., et al., *Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations*. Brain, 2006. **129**(Pt 12): p. 3224-37.
102. Dohmen, C., et al., *Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence*. Ann Neurol, 2008. **63**(6): p. 720-8.
103. Oliveira-Ferreira, A.I., et al., *Experimental and preliminary clinical evidence of an ischemic zone with prolonged negative DC shifts surrounded by a normally perfused tissue belt with persistent electrocorticographic depression*. J Cereb Blood Flow Metab, 2010. **30**(8): p. 1504-19.
104. Hartings, J.A., et al., *Spreading depolarizations have prolonged direct current shifts and are associated with poor outcome in brain trauma*. Brain, 2011. **134**(Pt 5): p. 1529-40.
105. Herreras, O. and G.G. Somjen, *Analysis of potential shifts associated with recurrent spreading depression and prolonged unstable spreading depression induced by microdialysis of elevated K<sup>+</sup> in hippocampus of anesthetized rats*. Brain Res, 1993. **610**(2): p. 283-94.
106. Mayevsky A, D.A., Manor T, Meilin S, Zarchin N, Ouaknine GE, *Cortical spreading depression recorded from the human brain using a multiparametric monitoring system*. Brain research, 1996. **740**(1-2)(1-2): p. 268-74.

107. Fabricius, M., et al., *Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex*. Brain, 2006. **129**(Pt 3): p. 778-90.
108. Hossmann, K.A., *Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia*. Ann Neurol, 1994. **36**(4): p. 557-65.
109. Hartings, J.A., et al., *Spreading depolarisations and outcome after traumatic brain injury: a prospective observational study*. Lancet Neurol, 2011. **10**(12): p. 1058-64.
110. Berger, H., *Über das Elektrenkephalogramm des Menschen*. Arch Psychiat Nervenkrankh, 1929. **87**: p. 527-570.
111. Cohn, R., G.N. Raines, and et al., *Cerebral vascular lesions; electroencephalographic and neuropathologic correlations*. Arch Neurol Psychiatry, 1948. **60**(2): p. 165-81.
112. Sharbrough, F.W., J.M. Messick, Jr., and T.M. Sundt, Jr., *Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy*. Stroke, 1973. **4**(4): p. 674-83.
113. Vespa, P.M., et al., *Early detection of vasospasm after acute subarachnoid hemorrhage using continuous EEG ICU monitoring*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1997. **103**(6): p. 607-15.
114. Claassen, J., et al., *Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage*. Clin Neurophysiol, 2004. **115**(12): p. 2699-710.
115. Hillered, L., et al., *Neurometabolic monitoring of the ischaemic human brain using microdialysis*. Acta Neurochir (Wien), 1990. **102**(3-4): p. 91-7.
116. Wender R, B.A., Fern R, Swanson RA, Farrell K, Ransom BR, *Astrocytic glycogen influences axon function and survival during glucose deprivation in central white matter*. The Journal of Neuroscience, 2000. **20**(18): p. 6804-10.
117. Goodman JC, V.A., Gopinath SP, Uzura M, Robertson CS, *Extracellular lactate and glucose alterations in the brain after head injury measured by microdialysis*. Critical Care Medicine, 1999. **27**(9): p. 1965-73.
118. Nedergaard, M. and A.J. Hansen, *Characterization of cortical depolarizations evoked in focal cerebral ischemia*. J Cereb Blood Flow Metab, 1993. **13**(4): p. 568-74.
119. Zauner, A., et al., *Glutamate release and cerebral blood flow after severe human head injury*. Acta Neurochir Suppl, 1996. **67**: p. 40-4.
120. Zhang, H., et al., *Excitatory amino acids in cerebrospinal fluid of patients with acute head injuries*. Clin Chem, 2001. **47**(8): p. 1458-62.
121. Koura SS, D.E., Marmarou A, Choi S, Young HF, Bullock R., *Relationship between excitatory amino acid release and outcome after severe human head injury*. Acta Neurochirurgica, 1998. **71**: p. 244-6.

122. Han, F., et al., *Downregulation of glutamate transporters is associated with elevation in extracellular glutamate concentration following rat microsphere embolism*. Neurosci Lett, 2008. **430**(3): p. 275-80.
123. Bullock, R., et al., *Massive persistent release of excitatory amino acids following human occlusive stroke*. Stroke, 1995. **26**(11): p. 2187-9.
124. Kanthan, R., et al., *Intracerebral human microdialysis. In vivo study of an acute focal ischemic model of the human brain*. Stroke, 1995. **26**(5): p. 870-3.
125. Desagher, S., J. Glowinski, and J. Premont, *Pyruvate protects neurons against hydrogen peroxide-induced toxicity*. J Neurosci, 1997. **17**(23): p. 9060-7.
126. Lee, J.Y., Y.H. Kim, and J.Y. Koh, *Protection by pyruvate against transient forebrain ischemia in rats*. J Neurosci, 2001. **21**(20): p. RC171.
127. Kim JB, Y.Y., Kim SW, Lee JK., *Anti-inflammatory mechanism is involved in ethyl pyruvate-mediated efficacious neuroprotection in the postischemic brain*. Brain Research, 2005. **1060**(1-2): p. 188-92.
128. Yi, J.S., et al., *Systemic pyruvate administration markedly reduces infarcts and motor deficits in rat models of transient and permanent focal cerebral ischemia*. Neurobiol Dis, 2007. **26**(1): p. 94-104.
129. Moro, N. and R.L. Sutton, *Beneficial effects of sodium or ethyl pyruvate after traumatic brain injury in the rat*. Exp Neurol, 2010. **225**(2): p. 391-401.
130. Zhou, D., et al., *Pyruvate administered to newborn rats with insulin-induced hypoglycemic brain injury reduces neuronal death and cognitive impairment*. Eur J Pediatr, 2012. **171**(1): p. 103-9.
131. Wang, Q., et al., *Pyruvate protects against experimental stroke via an anti-inflammatory mechanism*. Neurobiol Dis, 2009. **36**(1): p. 223-31.
132. Hillered, L. and L. Persson, *Theory and practice of microdialysis--prospect for future clinical use*. Acta Neurochir Suppl, 1999. **75**: p. 3-6.
133. Hutchinson, P.J., et al., *How can we measure substrate, metabolite and neurotransmitter concentrations in the human brain?* Physiol Meas, 2002. **23**(2): p. R75-109.
134. Tisdall, M.M. and M. Smith, *Cerebral microdialysis: research technique or clinical tool*. Br J Anaesth, 2006. **97**(1): p. 18-25.
135. D.A. Jones, M.C.P., H. Langemann, H. Landolt, S.E. Hopwood, A.J. Strong, M.G. Boutelle, *On-line monitoring in neurointensive care Enzyme-based electrochemical assay for simultaneous, continuous monitoring of glucose and lactate from critical care patients*. Journal of Electroanalytical Chemistry, 2002: p. 243-252.
136. Boutelle, M.G., L.K. Fellows, and C. Cook, *Enzyme packed bed system for the on-line measurement of glucose, glutamate, and lactate in brain microdialysate*. Anal Chem, 1992. **64**(17): p. 1790-4.



137. Hopwood, S.E., et al., *Transient changes in cortical glucose and lactate levels associated with peri-infarct depolarisations, studied with rapid-sampling microdialysis*. J Cereb Blood Flow Metab, 2005. **25**(3): p. 391-401.
138. Parkin, M., et al., *Dynamic changes in brain glucose and lactate in pericontusional areas of the human cerebral cortex, monitored with rapid sampling on-line microdialysis: relationship with depolarisation-like events*. J Cereb Blood Flow Metab, 2005. **25**(3): p. 402-13.
139. Feuerstein, D., et al., *Dynamic metabolic response to multiple spreading depolarizations in patients with acute brain injury: an online microdialysis study*. J Cereb Blood Flow Metab, 2010. **30**(7): p. 1343-55.
140. Teasdale, G. and B. Jennett, *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale*. Lancet, 1974. **2**(7872): p. 81-4.
141. Cumming, T.B., et al., *The NIH stroke scale can establish cognitive function after stroke*. Cerebrovasc Dis, 2010. **30**(1): p. 7-14.
142. Jennett B, S.J., Bond MR, Brooks N., *Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1981. **44**(4): p. 285-93.
143. Wilson JT, P.L., Teasdale GM, *Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use*. Journal of Neurotrauma, 1998. **15**(8): p. 573-585.
144. van Swieten, J.C., et al., *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients*. Stroke, 1988. **19**(5): p. 604-7.
145. Li, F., et al., *Transient and permanent resolution of ischemic lesions on diffusion-weighted imaging after brief periods of focal ischemia in rats : correlation with histopathology*. Stroke, 2000. **31**(4): p. 946-54.
146. Gonzalez, R.G., et al., *Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset*. Radiology, 1999. **210**(1): p. 155-62.
147. Lovblad, K.O., et al., *Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke*. AJNR Am J Neuroradiol, 1998. **19**(6): p. 1061-6.
148. Stejskal EO, T.J., *Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time dependent field gradient*. Journal of Chemical Physics, 1965. **42**: p. 288-292.
149. Heiss, W.D., J. Sobesky, and V. Hesselmann, *Identifying thresholds for penumbra and irreversible tissue damage*. Stroke, 2004. **35**(11 Suppl 1): p. 2671-4.
150. Rivers CS, W.J., Armitage PA, Bastin ME, Carpenter TK, Cvoro V, Hand PJ, Dennis MS., *Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischemic stroke?* Stroke, 2006. **37**(1): p. 98-104.

151. Albers, G.W., et al., *Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study*. Ann Neurol, 2006. **60**(5): p. 508-17.
152. Davis, S.M., et al., *Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial*. Lancet Neurol, 2008. **7**(4): p. 299-309.
153. Rosen, B.R., J.W. Belliveau, and D. Chien, *Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance*. Magn Reson Q, 1989. **5**(4): p. 263-81.
154. Axel, L., *Blood flow effects in magnetic resonance imaging*. American Journal of Roentgenology, 1984. **143**(6): p. 1157-1166.
155. Dreier, J.P., et al., *Nitric oxide modulates the CBF response to increased extracellular potassium*. J Cereb Blood Flow Metab, 1995. **15**(6): p. 914-9.
156. Dirnagl, U., et al., *Continuous measurement of cerebral cortical blood flow by laser-Doppler flowmetry in a rat stroke model*. J Cereb Blood Flow Metab, 1989. **9**(5): p. 589-96.
157. Stern, M.D., *In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering*. Nature, 1975. **254**(5495): p. 56-8.
158. Wolf, T., et al., *Systemic nitric oxide synthase inhibition does not affect brain oxygenation during cortical spreading depression in rats: a noninvasive near-infrared spectroscopy and laser-Doppler flowmetry study*. J Cereb Blood Flow Metab, 1996. **16**(6): p. 1100-7.
159. Klem, G.H., et al., *The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl, 1999. **52**: p. 3-6.
160. Reinstrup, P., et al., *Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery*. Neurosurgery, 2000. **47**(3): p. 701-9; discussion 709-10.
161. Schulz, M.K., et al., *Cerebral microdialysis monitoring: determination of normal and ischemic cerebral metabolisms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2000. **93**(5): p. 808-14.
162. Dirnagl, U., R.P. Simon, and J.M. Hallenbeck, *Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection*. Trends Neurosci, 2003. **26**(5): p. 248-54.
163. Leão, A., *Spreading depression of activity in the cerebral cortex*. Journal of Neurophysiology, 1944. **7**: p. 359-390.
164. Woitzik, J., et al., *Propagation of cortical spreading depolarization in the human cortex after malignant stroke*. Neurology, 2013. **80**(12): p. 1095-102.
165. Drenckhahn, C., et al., *Correlates of spreading depolarization in human scalp electroencephalography*. Brain, 2012. **135**(Pt 3): p. 853-68.

166. Hossmann, K.A., *Periinfarct depolarizations*. Cerebrovasc Brain Metab Rev, 1996. **8**(3): p. 195-208.
167. Lauritzen, M., et al., *Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury*. J Cereb Blood Flow Metab, 2011. **31**(1): p. 17-35.
168. Dunn, A.K., et al., *Dynamic imaging of cerebral blood flow using laser speckle*. J Cereb Blood Flow Metab, 2001. **21**(3): p. 195-201.
169. Takeda, Y., et al., *Metabolic and perfusion responses to recurrent peri-infarct depolarization during focal ischemia in the Spontaneously Hypertensive Rat: dominant contribution of sporadic CBF decrements to infarct expansion*. J Cereb Blood Flow Metab, 2011. **31**(9): p. 1863-73.
170. Sukhotinsky, I., et al., *Perfusion pressure-dependent recovery of cortical spreading depression is independent of tissue oxygenation over a wide physiologic range*. J Cereb Blood Flow Metab, 2010. **30**(6): p. 1168-77.
171. Lauritzen, M., et al., *Persistent oligemia of rat cerebral cortex in the wake of spreading depression*. Ann Neurol, 1982. **12**(5): p. 469-74.
172. Vespa, P.M., et al., *Persistently low extracellular glucose correlates with poor outcome 6 months after human traumatic brain injury despite a lack of increased lactate: a microdialysis study*. J Cereb Blood Flow Metab, 2003. **23**(7): p. 865-77.
173. Klingebiel, R., et al., *Clearance of a status aurae migraenalis in response to thrombendarterectomy in a patient with high grade internal carotid artery stenosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. **79**(1): p. 89-90.
174. Milner, P., *Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leao*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol., 1959. **10**(4).
175. Hadjikhani, N., et al., *Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(8): p. 4687-92.
176. Schwedt, T.J. and D.W. Dodick, *Advanced neuroimaging of migraine*. Lancet Neurol, 2009. **8**(6): p. 560-8.
177. Lacombe, P., et al., *Spreading depression induces prolonged reduction of cortical blood flow reactivity in the rat*. Exp Neurol, 1992. **117**(3): p. 278-86.
178. Seitz, I., U. Dirnagl, and U. Lindauer, *Impaired vascular reactivity of isolated rat middle cerebral artery after cortical spreading depression in vivo*. J Cereb Blood Flow Metab, 2004. **24**(5): p. 526-30.
179. Dreier, J.P., et al., *Ischaemia triggered by spreading neuronal activation is inhibited by vasodilators in rats*. J Physiol, 2001. **531**(Pt 2): p. 515-26.
180. Busija, D.W., et al., *Mechanisms involved in the cerebrovascular dilator effects of N-methyl-D-aspartate in cerebral cortex*. Brain Res Rev, 2007. **56**(1): p. 89-100.

181. Filosa, J.A., et al., *Local potassium signaling couples neuronal activity to vasodilation in the brain*. Nat Neurosci, 2006. **9**(11): p. 1397-1403.
182. Damkjaer, M., et al., *Pharmacological activation of KCa3.1/KCa2.3 channels produces endothelial hyperpolarization and lowers blood pressure in conscious dogs*. Br J Pharmacol, 2012. **165**(1): p. 223-34.
183. Garland, C.J., C.R. Hiley, and K.A. Dora, *EDHF: spreading the influence of the endothelium*. Br J Pharmacol, 2011. **164**(3): p. 839-52.
184. Metea, M.R. and E.A. Newman, *Glial cells dilate and constrict blood vessels: a mechanism of neurovascular coupling*. J Neurosci, 2006. **26**(11): p. 2862-70.
185. Gordon, G.R., et al., *Brain metabolism dictates the polarity of astrocyte control over arterioles*. Nature, 2008. **456**(7223): p. 745-9.
186. Chuquet, J., L. Hollender, and E.A. Nimchinsky, *High-resolution in vivo imaging of the neurovascular unit during spreading depression*. J Neurosci, 2007. **27**(15): p. 4036-44.
187. Scheckenbach, K.E., et al., *Impaired cerebrovascular reactivity after cortical spreading depression in rats: Restoration by nitric oxide or cGMP*. Exp Neurol, 2006. **202**(2): p. 449-55.
188. Piilgaard, H. and M. Lauritzen, *Persistent increase in oxygen consumption and impaired neurovascular coupling after spreading depression in rat neocortex*. J Cereb Blood Flow Metab, 2009. **29**(9): p. 1517-27.
189. Ido, Y., et al., *NADH: sensor of blood flow need in brain, muscle, and other tissues*. FASEB J, 2001. **15**(8): p. 1419-21.
190. Synnestvedt, K., et al., *Ecto-5'-nucleotidase (CD73) regulation by hypoxia-inducible factor-1 mediates permeability changes in intestinal epithelia*. J Clin Invest, 2002. **110**(7): p. 993-1002.
191. Linden, J., *Adenosine in tissue protection and tissue regeneration*. Mol Pharmacol, 2005. **67**(5): p. 1385-7.
192. Eltzschig, H.K., et al., *Endothelial catabolism of extracellular adenosine during hypoxia: the role of surface adenosine deaminase and CD26*. Blood, 2006. **108**(5): p. 1602-10.
193. Meldrum, B., *Protection against ischaemic neuronal damage by drugs acting on excitatory neurotransmission*. Cerebrovasc Brain Metab Rev, 1990. **2**(1): p. 27-57.
194. Park, C.K., et al., *Effect of the NMDA antagonist MK-801 on local cerebral blood flow in focal cerebral ischaemia in the rat*. J Cereb Blood Flow Metab, 1989. **9**(5): p. 617-22.
195. Gladstone, D.J., et al., *Toward wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trials and new therapeutic directions*. Stroke, 2002. **33**(8): p. 2123-36.

196. Wood, P.L. and J.E. Hawkinson, *N-methyl-D-aspartate antagonists for stroke and head trauma*. Expert Opin Investig Drugs, 1997. **6**(4): p. 389-97.
197. Gary, D.S. and M.P. Mattson, *PTEN regulates Akt kinase activity in hippocampal neurons and increases their sensitivity to glutamate and apoptosis*. Neuromolecular Med, 2002. **2**(3): p. 261-9.
198. Zhou, L., et al., *Treatment of cerebral ischemia by disrupting ischemia-induced interaction of nNOS with PSD-95*. Nat Med, 2010. **16**(12): p. 1439-43.
199. Tu, W., et al., *DAPK1 interaction with NMDA receptor NR2B subunits mediates brain damage in stroke*. Cell, 2010. **140**(2): p. 222-34.
200. Albers, G.W., et al., *Aptiganel hydrochloride in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial*. JAMA, 2001. **286**(21): p. 2673-82.
201. Lees, K.R., et al., *Glycine antagonist (GV150526) in acute stroke: a multicentre, double-blind placebo-controlled phase II trial*. Cerebrovasc Dis, 2001. **11**(1): p. 20-9.
202. Sattler, R., et al., *Specific coupling of NMDA receptor activation to nitric oxide neurotoxicity by PSD-95 protein*. Science, 1999. **284**(5421): p. 1845-8.
203. Aarts, M., et al., *Treatment of ischemic brain damage by perturbing NMDA receptor-PSD-95 protein interactions*. Science, 2002. **298**(5594): p. 846-50.
204. Ning, K., et al., *Dual neuroprotective signaling mediated by downregulating two distinct phosphatase activities of PTEN*. J Neurosci, 2004. **24**(16): p. 4052-60.
205. Liu, Y., et al., *NMDA receptor subunits have differential roles in mediating excitotoxic neuronal death both in vitro and in vivo*. J Neurosci, 2007. **27**(11): p. 2846-57.
206. Hardingham, G.E., Y. Fukunaga, and H. Bading, *Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways*. Nat Neurosci, 2002. **5**(5): p. 405-14.
207. Terasaki, Y., et al., *Activation of NR2A receptors induces ischemic tolerance through CREB signaling*. J Cereb Blood Flow Metab, 2010. **30**(8): p. 1441-9.
208. Schabitz, W.R., et al., *Release of fatty acid amides in a patient with hemispheric stroke: a microdialysis study*. Stroke, 2002. **33**(8): p. 2112-4.
209. Schneweis, S., et al., *Predictive value of neurochemical monitoring in large middle cerebral artery infarction*. Stroke, 2001. **32**(8): p. 1863-7.
210. Heiss, W.D., et al., *Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia*. Brain, 2001. **124**(Pt 1): p. 20-9.
211. Back, T., et al., *Penumbra tissue alkalosis in focal cerebral ischemia: relationship to energy metabolism, blood flow, and steady potential*. Ann Neurol, 2000. **47**(4): p. 485-92.

212. Fukushima, M., et al., *Metabolic and histologic effects of sodium pyruvate treatment in the rat after cortical contusion injury*. J Neurotrauma, 2009. **26**(7): p. 1095-110.
213. Timofeev, I., et al., *Cerebral extracellular chemistry and outcome following traumatic brain injury: a microdialysis study of 223 patients*. Brain, 2011. **134**(Pt 2): p. 484-94.
214. Persson, L. and L. Hillered, *Chemical monitoring of neurosurgical intensive care patients using intracerebral microdialysis*. J Neurosurg, 1992. **76**(1): p. 72-80.
215. Vespa, P., et al., *Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study*. J Cereb Blood Flow Metab, 2005. **25**(6): p. 763-74.
216. Unterberg, A.W., et al., *Edema and brain trauma*. Neuroscience, 2004. **129**(4): p. 1021-9.
217. Soustiel, J.F. and S. Larisch, *Mitochondrial damage: a target for new therapeutic horizons*. Neurotherapeutics, 2010. **7**(1): p. 13-21.
218. Rossi, D.J., J.D. Brady, and C. Mohr, *Astrocyte metabolism and signaling during brain ischemia*. Nat Neurosci, 2007. **10**(11): p. 1377-86.
219. Grewer, C., et al., *Glutamate forward and reverse transport: from molecular mechanism to transporter-mediated release after ischemia*. IUBMB Life, 2008. **60**(9): p. 609-19.
220. Hardingham, G.E. and H. Bading, *The Yin and Yang of NMDA receptor signalling*. Trends Neurosci, 2003. **26**(2): p. 81-9.
221. Samuelsson, C., et al., *Cerebral glutamine and glutamate levels in relation to compromised energy metabolism: a microdialysis study in subarachnoid hemorrhage patients*. J Cereb Blood Flow Metab, 2007. **27**(7): p. 1309-17.
222. Takagi, K., et al., *Changes in amino acid neurotransmitters and cerebral blood flow in the ischemic penumbral region following middle cerebral artery occlusion in the rat: correlation with histopathology*. J Cereb Blood Flow Metab, 1993. **13**(4): p. 575-85.
223. Sakowitz, O.W., et al., *Clusters of spreading depolarizations are associated with disturbed cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2013. **44**(1): p. 220-3.
224. Lauritzen, M., *Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory*. Brain, 1994. **117** ( Pt 1): p. 199-210.
225. Espinosa, J., et al., *Morbidity of chronic recording with intracranial depth electrodes in 170 patients*. Stereotact Funct Neurosurg, 1994. **63**(1-4): p. 63-5.
226. Lee, W.S., et al., *Complications and results of subdural grid electrode implantation in epilepsy surgery*. Surg Neurol, 2000. **54**(5): p. 346-51.
227. Dreier, J.P., *The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease*. Nat Med, 2011. **17**(4): p. 439-47.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Leão's originale Illustration von Spreading depression .....	22
Abb. 2 Darstellung der Blutflussreaktionen .....	29
Abb. 3 Aufnahme aus der FLAIR-Sequenz .....	46
Abb. 4 Aufnahme aus der DWI-Sequenz .....	47
Abb. 5 Hemikraniektomie eines malignen Schlaganfalls .....	49
Abb. 6 BrainLab Neuronavigationssystem Curve.....	50
Abb. 7 MRT-Oberflächenkartierung.....	51
Abb. 8 Intraoperative Aufnahme vom linken frontalen Cortex .....	52
Abb. 9 Internationales 10 - 20 Elektrodensystem des EEG .....	55
Abb. 10 System der Standard-Mikrodialyse .....	56
Abb. 11 Systemische Darstellung der Hochfrequenz-Mikrodialyse .....	59
Abb. 12 Infarktprogression .....	62
Abb. 13 Zeitliche und räumliche Ausbreitung von CBF und IOS .....	66
Abb. 14 Videoausschnitt der zeitlichen und räumlichen Ausbreitung von CBF und IOS .....	67
Abb. 15 Räumlicher und zeitlicher Verlauf der hämodynamischen Antwort auf CSDs .....	69
Abb. 16 MRT-Aufnahme von einem Patienten mit malignem Schlaganfall .....	72
Abb. 17 Glutamat .....	73
Abb. 18 Glukose.....	74
Abb. 19 Laktat.....	75

Abb. 20 Pyruvat.....	76
Abb. 21 Laktat/Pyruvat-Quotient.....	77
Abb. 22 Einfluss von CSDs auf den Metabolismus .....	79
Abb. 23 ECoG und Hochfrequenz-Mikrodialyse.....	81
Abb. 24 Gleichzeitige Detektion von CSDs mit einer Depression der spontanen Aktivität bei Patienten mit einer aneurysmalen Subarachnoidalblutung mit Hilfe der ECoG und des EEG.....	85
Abb. 25 Übergang von CSDs mit einer Depression der spontanen Aktivität zu Clustern von ISD mit einer dauerhaft anhaltenden Depression der spontanen Aktivität .....	87
Abb. 26 Auftreten von Clusters von CSDs bei einer SAB-Patientin (Patient 5 in Tabelle 9) .	89
Abb. 27 Regulation des zerebralen Blutflusses durch Glutamat.....	95



### 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Glasgow Coma Scale	40
Tabelle 2: Modified National Institute of Health Stroke Scale	41
Tabelle 3: Glasgow Outcome Scale Extended	42
Tabelle 4: Modified Rankin Scale	42
Tabelle 5: Referenzwerte der zerebralen Mikrodialyse	57
Tabelle 6: Zusammenfassung der Demographischen, klinischen und postoperativen Monitoring-Daten der ersten Substudie	63
Tabelle 7: Zusammenfassung der charakterisierten intraoperativen gemessenen CSDs bei 7 Patienten	65
Tabelle 8: Zusammenfassung der demographischen, klinischen und postoperativen Daten der zweiten Substudie	71
Tabelle 9: Zusammenfassung der demographischen, klinischen und postoperativen Monitoring -Daten der SAB Patienten der dritten Substudie	83
Tabelle 10: Zusammenfassung der demographischen, klinischen und postoperativen Monitoring-Daten der malignem Schlaganfall Patienten der dritten Substudie	83

8. Erklärung

Ich, Alexandra Pinczoliths, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Einfluss von Cortical Spreading Depolarization auf eine verzögerte Infarktprogression bei Patienten mit malignem Schlaganfall“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Die dem angestrebten Promotionsverfahren an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I der Humboldt-Universität zu Berlin zugrunde liegende Promotionsordnung ist mir bekannt.

Datum

Unterschrift

9. Publikationsliste

Aus dieser Arbeit sind folgende Publikationen bereits veröffentlicht:

**Excitotoxicity and metabolic changes in association with infarct progression.** J. Woitzik; **A. Pinczolits**; N. Hecht; N. Sandow; M. Scheel; C. Drenckhahn; J. P. Dreier; P. Vajkoczy  
Stroke. 2014 Apr;45(4):1183-5.

**Propagation of cortical spreading depolarization in the human cortex after malignant stroke.** Woitzik J, Hecht N, **Pinczolits A**, Sandow N, Major S, Winkler MK, Weber-Carstens S, Dohmen C, Graf R, Strong AJ, Dreier JP, Vajkoczy P; COSBID study group. Neurology. 2013 Mar 19;80(12):1095-102.

**Correlates of spreading depolarization in human scalp electroencephalography.** Drenckhahn C, Winkler MK, Major S, Scheel M, Kang EJ, **Pinczolits A**, Grozea C, Hartings JA, Woitzik J, Dreier JP; COSBID study group. Brain. 2012 Mar;135(Pt 3):853-68.

Zur Veröffentlichung vorgesehenes Manuskript:

**The influence of cortical spreading depolarization on metabolic changes in the periinfarct region after malignant hemispheric stroke.** **A. Pinczolits**; N. Hecht; N. Sandow; J. P. Dreier; P. Vajkoczy; J. Woitzik

### 10. Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn OA PD Dr. Johannes Woitzik, der mir das Anfertigen meiner Doktorarbeit in der Klinik für Neurochirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, ermöglicht hat. Danke für Seine großartige, geduldige und immer freundliche Unterstützung in allen Bereichen, für die intensive Diskussion der Ergebnisse und für Seine ständige Erreichbarkeit.

Großen Dank möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der interdisziplinären NeuroIntensivstation des Virchow Klinikums und dem Team der COSBID-Studie sagen, die mich in den letzten 3 Jahren unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt der Studienassistentin, Frau Nicole Gase. Danke für Ihre Bereitschaft mir bei allem zur Seite zu stehen. Durch Ihre Erfahrung und Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit auf der NeuroIntensivstation konnte ich sehr viel dazulernen. Vielen Dank für das viele Lachen und Deine freundliche und ehrliche Art.

Ein Dankeschön gilt auch den medizinischen-technischen Assistentinnen Frau Sabine Seidlitz und Jasmin Kopetzki für die Einarbeitung in die Methode der Standard-Mikrodialyse.

Annett Müller danke ich dafür, dass sie zu jeder Zeit erreichbar war und für die vielen zahlreichen konstruktiven und motivierenden Diskussionen. Du bist wirklich ein wahrer Schatz und ich möchte dich als Freundin nicht mehr missen.

Meinem Freund danke ich für die großartige Unterstützung in der gesamten Zeit. Deine uneingeschränkte Bereitschaft, mir in allen Lebenslagen zur Seite zu stehen, Deine Kraft und Dein Glaube an mich hat das alles erst möglich gemacht.